

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ-  
ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИВАНОВ

АЛЕКСАНДР ЭМИЛЕВИЧ

КОМПЛЕКСНОЕ РЕНТГЕНО-РАДИОЛОГИЧЕСКОЕ ТОМОГРАФИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ

14.01.13 – лучевая диагностика,  
лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Амосов Виктор Иванович

Санкт-Петербург

2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ .....	12
1.1 Эпидемиологические сведения.....	14
1.2 Анатомия лимфатической системы грудной полости.....	19
1.3 Лучевые методы обследования больных с внутригрудными лимфаденопатиями .....	25
1.3.1 Традиционные рентгенологические методы обследования .....	25
1.3.2 Ультразвуковое исследование .....	28
1.3.3 Компьютерно-томографические методы исследования .....	32
1.3.4 Радионуклидная диагностика .....	40
1.3.4.1 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография .....	41
1.3.4.2 Позитронно-эмиссионная томография .....	46
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	52
2.1 Общая характеристика клинического материала .....	52
2.2 Методики лучевых исследований .....	62
2.3 Статистические методы.....	64
ГЛАВА 3. ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ ПРИ САРКОИДОЗЕ .....	65
3.1 Современное представление о саркоидозе.....	65
3.2 Собственные результаты.....	68
ГЛАВА 4. ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ ПРИ ЛИМФОМАХ .....	87
4.1 Современное представление о лимфоме .....	87

4.2 Собственные результаты.....	89
ГЛАВА 5. ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ.....	106
5.1 Современное представление о метастатическом поражении.....	106
внутригрудных лимфатических узлов .....	106
5.2 Собственные результаты.....	107
ГЛАВА 6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СИНДРОМУ ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ.....	122
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	122
ВЫВОДЫ.....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	136
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	138

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Синдром лимфаденопатии может встретиться в практике врачей любых специальностей [15]. В большинстве случаев лимфаденопатия определяется, как увеличение размера и/или изменение структуры лимфатических узлов [51; 136]. Лимфаденопатия характерна для целого ряда заболеваний, различающимся по своему течению, прогнозу, а также тактике обследования и лечения [10]. Основной проблемой для всех лимфаденопатий является схожесть опухолевых и неопухолевых ее форм [36]. В норме с помощью физикальных методов могут определяться только поверхностно расположенные лимфоузлы [126]. В практике семейных врачей ежегодная встречаемость синдрома лимфаденопатии, составила 0,6-0,7% для населения в целом [127]. Частота необъясненных лимфаденопатий была оценена около 1%, а 75% лимфаденопатий составили локализованные, причина которых была выявлена [129]. Из 2556 пациентов с необъясненной лимфаденопатией только 82 (3,2%) потребовалась биопсия, по данным которой лишь у 29 (1,1%) была определена злокачественная опухоль [97]. В возрасте старше 40 лет вероятность опухолевой лимфаденопатии повышалась до 4 процентов, а при локализации измененных лимфатических узлов в надключичной области эта вероятность возрастала до 50% [96]. Напротив, частота встречаемости злокачественных лимфаденопатий в специализированных медицинских учреждениях может достигать от 40 до 60 процентов [89;142], но такая оценка не может быть применима ко всей популяции, поскольку исключается до 97% пациентов с лимфаденопатиями, которым не производилась биопсия [97]. Только у трети больных с неопухолевыми лимфаденопатиями, которым проводилась биопсия лимфатических узлов, она являлась решающей при постановке диагноза, в остальных же случаях определялось лишь отсутствие опухоли [36]. Особенностью лимфаденопатий средостения является связь ее причины с

локализацией пораженных лимфатических узлов. Так, в переднем и центральном средостении значительно чаще выявлялась злокачественная природа лимфаденопатий (42,4% и 44,5%) по сравнению с задним средостением, где злокачественно измененные лимфатические узлы выявлялись лишь в 13,3% [106].

#### Степень разработанности темы

С 2009 года для диагностики внутригрудных лимфатических узлов применяется классификация IASLC, согласно которой выделяют 14 групп лимфоузлов: надключичные, верхние паратрахеальные, превакулярные и ретротрахеальные, нижние паратрахеальные, субаортальные, парааортальные, бифуркационные, параэзофагеальные, легочных связок, бронхопульмональные и четыре внутрилегочные группы [131]. Среди структурно-анатомических методов лучевой диагностики внутригрудной лимфаденопатии традиционная рентгенография и линейная томография являются наименее чувствительными даже при оценке обызвествленных и сильно увеличенных лимфатических узлов [29;60;54;49]. Применение ультразвукового метода для диагностики внутригрудной лимфаденопатии возможно, однако трансторакальная методика имеет ряд ограничений [70]. Более предпочтительными методиками являются чрезпищеводное [84;100] и эндобронхеальное [125;87] УЗИ, позволяющее оценить верхние и нижние паратрахеальные, ретротрахеальные превакулярные, бифуркационные, параэзофагеальные группы, бронхопульмональные и внутрилегочные лимфоузлы. Наиболее подходящими для оценки внутригрудных лимфатических узлов являются высокотехнологичные томографические методы. При МРТ за счёт одинакового времени T2-релаксации лимфоузлов и жировой ткани, их не всегда можно различить на T2-ВИ [17], поэтому крайне важно применять технологии подавления сигнала от жира [120], DWI и STIR методики [140;122]. При компьютерной томографии лимфатические узлы имеют форму эллипса. Лимфоузлы любого размера с жировым центром не расцениваются как

патологически измененные [63]. Критерием патологии лимфатического узла является изменение его формы и размера [107;133], однако чувствительность и специфичность компьютерной томографии в определении метастатического поражения лимфатических узлов составляет лишь 57% и 82% соответственно [143]. Применение методик с внутривенным контрастированием повышает точность метода компьютерной томографии, но сам факт активного накопления контрастного вещества не говорит о злокачественной природе поражения, а симптом кольцевидного накопления – о ее туберкулезной природе [74;58;62]. Среди функциональных методов исследования выделяют планарную сцинтиграфию, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [42]. Выделяют три группы радиофармпрепаратов: препараты, тропные к мембранам опухолевой клетки на основе биологической реакции антиген–антитело, препараты, накапливающиеся в нормальных тканях, окружающих опухоль и РФП, проникающие непосредственно в опухолевую ткань [31]. Сцинтиграфия с цитратом галлия-67 применяется в том числе для уточнения распространенности и степени активности саркоидоза [67]. Совмещенная однофотонная эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) является более точным методом в диагностике злокачественных лимфаденопатий и позволяет, используя коэффициент SUV, стадировать лимфомы по шкале Девилль и дифференцировать злокачественное поражение от доброкачественного при отсроченном сканировании по изменению коэффициента более чем на 25% [1;19;80]. Диагностический алгоритм при лимфаденопатиях включает в себя четыре этапа: диагностику лимфаденопатии, локализацию пораженных лимфатических узлов, поиск специфических дополнительных признаков лимфаденопатии, а также дополнительные методы обследования, производимые с целью подтверждения определенной патологии [65].

Таким образом, изучение алгоритма диагностики и дифференциальной

диагностики внутригрудной лимфаденопатии с применением структурно-анатомических и функциональных методик имеет высокую практическую значимость.

#### Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и дифференциальной диагностики внутригрудных лимфаденопатий различных этиологий по данным комплексного рентгенорадиологического томографического исследования.

#### Задачи исследования

1. Определить возможности высокотехнологичных томографических методов визуализации внутригрудных лимфаденопатий, включающих компьютерную томографию, сцинтиграфию всего тела и ОФЭКТ с цитратом галлия-67, ПЭТ и ПЭТ/КТ с 18-ФДГ.

2. Изучить лучевую семиотику внутригрудной лимфаденопатии при саркоидозе.

3. Уточнить лучевую семиотику внутригрудной лимфаденопатии при лимфомах.

4. Исследовать лучевую семиотику лимфаденопатии при метастатическом поражении внутригрудных лимфатических узлов.

5. Разработать оптимальный алгоритм лучевого исследования для диагностики и дифференциальной диагностики внутригрудных лимфаденопатий.

#### Научная новизна исследования

1. В работе впервые на большом клиническом материале показаны возможности КТ, ПЭТ/КТ с 18-ФДГ и сцинтиграфии с цитратом Ga-67 для диагностики и дифференциальной диагностики внутригрудных лимфаденопатий.

2. При выявлении синдрома внутригрудной лимфаденопатии выделен ряд рентгено-радиологических симптомов для КТ, ПЭТ/КТ с 18-ФДГ, и ОФЭКТ с цитратом галлия-67.

3. Произведен анализ выделенных симптомов, характерных для саркоидоза, лимфом и метастатического поражения лимфатических узлов.

4. С учетом выявленных симптомов представлен алгоритм дифференциальной лучевой диагностики внутригрудных лимфаденопатий.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

1. Описана КТ, ПЭТ/КТ, и сцинтиграфическая семиотика внутригрудных лимфаденопатий для саркоидоза, лимфом и метастатического поражения лимфатических узлов.

2. Разработан алгоритм диагностики и дифференциальной лучевой диагностики внутригрудных лимфаденопатий для саркоидоза, лимфом и метастатического поражения лимфоузлов.

3. Разработанная методика дифференциальной лучевой диагностики с детализацией методик ее выполнения имеет важное практическое значение для рентгено-радиологии, пульмонологии и онкологии.

#### Методология и методы исследования

Диссертационное исследование было спланировано и выполнено в несколько последовательных этапов.

На первом этапе был проанализирован 151 источник отечественной и зарубежной литературы, который отразил опыт исследования настоящей проблемы, и был разработан дизайн научно-исследовательской работы.

На втором этапе были подвергнуты анализу результаты лучевых методов исследования пациентов с внутригрудной лимфаденопатией, выделены симптомы поражения лимфатических узлов, а также выделены группы больных



в соответствии с патологией.

На третьем этапе диссертационного исследования выполнена статистическая обработка полученных результатов, описана лучевая семиотика и разработан алгоритм дифференциальной внутригрудных лимфаденопатий.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Внутригрудная лимфаденопатия – неспецифический синдром, достоверно выявляемый в отличие от лимфаденопатий других локализаций только высокотехнологичными томографическими методами визуализации.

2. Комплексная лучевая диагностика при внутригрудных лимфаденопатиях должна включать структурно-анатомические (компьютерная томография) и функциональные (сцинтиграфия и ОФЭКТ с цитратом галлия-67, ПЭТ и ПЭТ/КТ с 18-ФДГ) методы, которые позволяют охарактеризовать все группы лимфатических узлов и определить тактику дальнейшей дифференциальной диагностики.

3. Алгоритм комплексной лучевой диагностики при внутригрудных лимфаденопатиях должен включать четыре этапа: ее диагностика; локализация пораженных лимфатических узлов; определение структурно-анатомических и метаболических характеристик выявленных лимфоузлов; дополнительные лабораторно-инструментальные методы исследования (включая биопсию).

4. Предложенный алгоритм позволяет с высокой точностью определить локализацию и характер поражения лимфатических узлов у больных с саркоидозом, лимфомами и метастазами опухолей различных локализация.

#### Степень достоверности результатов

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется объемом выборки обследованных пациентов ( $n = 102$ ), применением высокотехнологичных томографических методов лучевой

диагностики и обработкой полученных данных адекватными методами статистической обработки результатов.

#### Апробация материалов диссертации

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург, 10-12 апреля 2015); на заседаниях Санкт-Петербургского радиологического общества (Санкт-Петербург, 15 сентября 2015, 27 декабря 2016); VI международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015» (Санкт-Петербург, 2-4 декабря 2015); IV международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (Санкт-Петербург, 18-20 февраля 2016); на совместном заседании кафедры рентгенологии и радиационной медицины и проблемной комиссии №1 (2015, 2017).

#### Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, из них 2 – в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства образования и науки РФ.

#### Личный вклад автора

Диссертантом разработаны тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание. Обоснована актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования, разработан дизайн исследовательской работы. Диссертант лично провел пациентам все ПЭТ/КТ и сцинтиграфические исследования, самостоятельно проводил обработку полученных данных, участвовал в компьютерно-томографических исследованиях и их анализе у всех 102 больных, в том числе в их динамическом наблюдении. Диссертант самостоятельно изучил литературу по теме диссертации, провел сбор,

обобщение, анализ, статистическую обработку клинических материалов и написание диссертации.

### Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 154 листах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, дальнейшей перспективы развития темы и списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 23 таблицами. Список литературы включает 151 источник, из них 73 – отечественных и 78 – зарубежных.

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ

Синдром увеличенных или измененных лимфатических узлов – лимфаденопатия – может встретиться в практике врачей любых специальностей, в том числе и у рентгенологов. Задачей последних является не только констатация факта наличия этого состояния, что само по себе в некоторых случаях является непростой задачей, но и помощь клиницисту в выявлении ее причины для коррекции тактики ведения больного. Лимфаденопатия характерна для целого ряда заболеваний, различающимся по своему течению, прогнозу, а также тактике обследования и лечения. Основной проблемой для всех лимфаденопатий является схожесть опухолевых и неопухолевых ее форм [23].

В большинстве случаев лимфаденопатия определяется, как увеличение размера и/или изменение структуры лимфатических узлов. Этому определению придерживается большинство авторов [51, 10, 136, 114]. В некоторых источниках можно увидеть в определении такой пункт, как увеличение количества лимфатических узлов. Однако сложно представить себе ситуацию, при которой происходит нелимфаденогенез, или появление новых лимфатических узлов, а увеличение количества видимых лимфатических узлов обусловлено увеличением размеров тех, которые до этого момента оставались невидимыми [78, 149]. Если увеличение лимфоузла сопровождается внешними признаками воспаления (эритемой кожи, локальной гипертермией, плотной отечностью, болезненностью) или оно обусловлено воспалительной реакцией непосредственно в ткани узла, используется термин «лимфаденит», которому может сопутствовать воспаление прилежащего лимфатического сосуда — «лимфангит» [54]. При этом воспалительная реакция вызвана тем, что возбудитель или иные субстанции попадают непосредственно в лимфатический

узел. Реактивная гиперплазия лимфатического узла – увеличение лимфатического узла, обусловленное иммунной реакцией на удаленный очаг инфекции, генерализованную инфекцию, аутоиммунные процессы [23].

В теле человека насчитывается около 600 лимфатических узлов, в норме с помощью пальпации могут определяться только поверхностно расположенные лимфоузлы [126], для оценки других групп возникает необходимость в применении лучевых методов визуализации.

Диагностический алгоритм при лимфаденопатиях включает в себя выявление лимфаденопатии, поиск специфических для конкретной нозологии признаков, а также дополнительные методы обследования, в том числе биопсию пораженного лимфоузла с проведением гистологического и цитологического исследований [65,10]. Однако, во-первых, необходимо тщательно подходить к выбору образца для исследования, что порой представляется немалой проблемой, особенно если лимфатический узел не является периферическим, во-вторых, биопсия при неопухолевых лимфаденопатиях часто может указать лишь на отсутствие опухоли в образце [23].

Отдельно следует рассматривать вопрос внутригрудной лимфаденопатии. Лимфоузлы в этой области не доступны для пальпации, и для их оценки необходимо прибегать к дополнительным методам визуализации. Традиционное рентгенологическое исследование плохо подходит для изучения состояния лимфатических узлов в этой области. Лимфатические узлы являются мягкоткаными структурами, и на фоне других мягких тканей не визуализируются. Методика с введением контрастных веществ – лимфография – оказалась трудоемкой, болезненной для пациента и малоинформативной. Традиционные томографические методики связаны с высокой лучевой нагрузкой при недостаточной информативности исследования.

Решение задачи визуализации лимфатических узлов грудной клетки невозможно без применения современных методов визуализации, а также

наиболее рациональных сочетаний этих методов. Данному вопросу посвящено в мировой литературе много работ, однако, несмотря на значительные успехи, достигнутые в этом направлении, проблема диагностики и дифференциальной диагностики внутригрудных лимфаденопатий на сегодняшний день остается.

С появлением компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, радионуклидных методов (ПЭТ, сцинтиграфия) визуализация внутригрудных лимфатических узлов стала гораздо более точной, но и на сегодняшний день существует ряд трудностей.

### 1.1 Эпидемиологические сведения

Причинами поражения лимфатического узла являются разные патологические процессы, поэтому с синдромом лимфаденопатии сталкиваются представители различных медицинских специальностей (гематологи, инфекционисты, онкологи, терапевты и др.). В связи с тем, что изучают проблему лимфаденопатии многие специалисты, существуют разные классификации лимфаденопатий. С точки зрения патоморфолога, увеличение количества доброкачественных лимфоцитов и макрофагов может происходить в ходе иммунного ответа на антиген и приводить к увеличению лимфатического узла. Такие изменения встречаются при инфекционных болезнях, гранулематозных заболеваниях, заболеваниях соединительной ткани, иммунном ответе на лекарственные препараты. Также лимфатический узел может увеличиваться за счет инфильтрации воспалительными клетками при инфекциях, затрагивающих сам лимфоузел. Так проявляется лимфаденит. Лимфомы выглядят, как пролиферирующие *in situ* злокачественные лимфоциты и макрофаги. При вторичном опухолевом поражении происходит инфильтрация лимфоузла метастатическими злокачественными клетками, а при болезнях накопления – макрофагами, нагруженными продуктами метаболизма. [15]

С точки зрения клинициста, целесообразно выделять опухолевые, инфекционные, иммунопролиферативные и дисметаболические лимфаденопатии. При инфекционной причине изменение лимфатического узла обусловлены либо непосредственным попаданием инфекции в лимфатический узел (гематогенно или лимфогенно), либо реактивным воспалением лимфатического узла вблизи источника инфекции, например, увеличение подмышечного лимфатического узла при панариции. При одной и той же инфекции возможно сочетание этих двух путей, например, первичный аффект в лимфатическом узле при туберкулезе и туберкулезный бронхоаденит. Под термином «дисметаболические лимфаденопатии» понимают пролиферацию макрофагов, нагруженных продуктами метаболизма, либо отложение амилоида в лимфатическом узле. Термин «иммунопролиферативные» лимфаденопатии выделяется лишь некоторыми авторами и включает в себя неопухолевые неинфекционные причины, не являющиеся дисметаболическими. К ним относят, например, лимфаденопатии при саркоидозе, системных заболеваниях соединительной ткани и другие более редкие причины. Эти три причины лимфаденопатии объединяют под общим названием «неопухолевые». Опухолевое поражение связано с первичной пролиферацией злокачественных лимфоцитов при лимфомах или метастазированием в лимфатические узлы при опухолях различных локализаций, в том числе и при лейкозах [11].

В зависимости от распространенности различают локализованные, регионарные и генерализованные лимфаденопатии. Локализованной считается лимфаденопатия, которая затрагивает один узел или одну группу узлов. При такой форме часто удается сузить дифференциально диагностический поиск, например, причиной шейной лимфаденопатии в большинстве случаев является инфекционный процесс носоглотки. Регионарная лимфаденопатия – это поражение двух смежных групп лимфатических узлов, например, шейных и затылочных, подколенных и паховых. Первый случай наиболее характерен для мононуклеоза, второй – для инфекционного поражения нижней конечности

(панариций, рожистое воспаление). При генерализованной лимфаденопатии происходит увеличение двух несмежных или трех и более групп лимфатических узлов. Лимфаденопатии такой распространенности встречаются при достаточно широком круге заболеваний: от инфекционных (вирусные инфекции, токсоплазмоз) до системных заболеваний соединительной ткани и, конечно, опухолевых [11].

Проблема оценки распространенности лимфаденопатий обусловлена нехваткой соответствующей литературы. Только некоторые исследования проводят оценку частоты встречаемости лимфаденопатий в практике семейных врачей. В одном из таких исследований [127] ежегодная встречаемость синдрома лимфаденопатии, составила 0,6-0,7% для населения в целом. Частота необъясненных лимфаденопатий была оценена около 1%, а большую часть лимфаденопатий (75%) составили локализованные, причина которых была выявлена [129]. Причем, согласно R. Ferrer (1998), 55% приходится на область головы и шеи, 14% – на паховые, 5% – на подмышечные и 1 % – на надключичные группы [96]. Генерализованные лимфаденопатии встречаются в 25% случаев, и в 90% из них диагностируется опухолевая природа, а только в 10% – неопухолевая [36], однако, наличие генерализованной лимфаденопатии в 2,26 раз увеличивает риск наличия ВИЧ-инфекции [85]. Согласно другому исследованию [97], из 2556 пациентов с необъясненной лимфаденопатией только 82 (3,2%) потребовалась биопсия, по данным которой лишь у 29 (1,1%) была определена злокачественная опухоль. Однако в возрасте старше 40 лет вероятность опухолевой лимфаденопатии повышалась до 4 процентов, а при локализации измененных лимфатических узлов в надключичной области эта вероятность возрастала до 50%. Похожая частота встречаемости злокачественных лимфаденопатий отмечалась в исследованиях [96] из практики семейных врачей в США. В первом исследовании ни у одного из 80 пациентов с лимфаденопатией не была диагностирована злокачественная причина, а в



другом только у 3 из 238 пациентов была выявлена опухолевая лимфаденопатия.

Напротив, частота встречаемости злокачественных лимфаденопатий в специализированных медицинских учреждениях может достигать от 40 до 60% [89,142], но такая оценка не может быть применима ко всей популяции, поскольку исключается до 97% пациентов с лимфаденопатиями, которым не производилась биопсия [97]. Согласно одному из таких исследований частота неизмененных лимфатических узлов при биопсии была 31,3%, злокачественно измененных – 40,6%, а лимфатические узлы с доброкачественными изменениями встречались в 28,1% случаев. Причем, факторами риска злокачественной этиологии лимфаденопатий были цитопения (10.6% при доброкачественных изменениях в лимфатических узлах против 26.3% при злокачественных), внутрибрюшная (33.3% против 66.7%) и надключичная локализации (25% против 75%) пораженных лимфатических узлов [141]. В другом исследовании сообщалось о 66.5% частоте встречаемости злокачественных изменений в лимфатических узлах, а факторами риска были так же внутрибрюшная (только злокачественные изменения) и надключичная (77,8% против 22,2%) локализации [93]. Важным является выбор пациентов для проведения биопсии лимфатических узлов. Согласно исследованиям только у трети больных с неопухолевыми лимфаденопатиями, которым проводилась биопсия лимфатических узлов, она являлась решающей при постановке диагноза, в остальных же случаях определялось лишь отсутствие опухоли. В таких лимфатических узлах чаще всего обнаруживались фолликулярная гиперплазия (41%), встречающаяся при бактериальных и вирусных инфекциях и при аутоиммунных болезнях; гранулематозный лимфаденит (21%), выявляющийся при туберкулезе, саркоидозе и других патологиях [23].

Частота встречаемости доброкачественных и злокачественных лимфаденопатий для средостения отличается от других анатомических зон. В диссертационной работе Поддубской Е.В. [45] показано следующее

распределение больных: с опухолевым поражением лимфатических узлов – 48,3%, с доброкачественным – 18,9%. Похожие результаты были получены и в другом исследовании [92]: опухолевые лимфаденопатии встречались в 36% случаев, а гранулематозные – в 17%. Особенностью лимфаденопатий средостения является связь ее причины с локализацией пораженных лимфатических узлов. Так, среди образований средостения была показана большая частота выявленных злокачественно измененных лимфатических узлов в переднем и центральном средостении (42,4% и 44,5%) по сравнению с выявленными доброкачественно измененными лимфатическими узлами этой же области (19,2% и 22,2). В заднем средостении измененные лимфатические узлы выявлялись лишь в 13,3% всех находок, и все они были с туберкулезным поражением [106].

Одним из наиболее актуальных заболеваний, проявляющих себя синдромом лимфаденопатии, является ВИЧ. В свою очередь, лимфаденопатия при ВИЧ – достаточно часто встречающийся синдром. Синдром персистирующей генерализованной лимфаденопатии (PGL ПГЛ) описан одним из первых проявлений ВИЧ-инфекции. Показательно, как поражённые лимфатические узлы отражают цепь патологических событий, которая начинается с ВИЧ-инфекции и заканчивается тяжелыми проявлениями СПИД. Изменения лимфоузлов при СПИДе подразделяются на несколько типов, которые представляют собой последовательные стадии динамического процесса. Выделяют следующие типы лимфаденопатии: фолликулярная гиперплазия, гипervasкулярный фолликулярный тип, смешанный фолликулярный тип, фолликулярная инволюция с лимфоидным истощением. На первых двух этапах болезни (острой и латентной) лимфаденопатия отражает последовательность изменений морфологической картины: гиперплазию лимфоидных фолликулов, их инволюцию и истощение. Клинически лимфаденопатия проявляется локальным или генерализованным увеличением безболезненных, эластичных подвижных лимфоузлов размером более 2 см. На

стадии СПИД лимфаденопатия отражает заболевание, её вызвавшее: оппортунистические инфекции и опухоли (лимфома, саркома Капоши)[44].

Таким образом, лимфаденопатия является синдромом, характерным для очень широкого круга заболеваний. В связи с чем, этой проблемой занимаются специалисты различных специальностей, поэтому существует большое количество классификаций лимфаденопатий. И хотя при общей распространенности лимфаденопатий в популяции порядка 0,6-0,7% и встречаемости опухолевой ее природы лишь в 1% всех случаев, целесообразно сточки зрения прогноза разделять лимфаденопатию на «опухолевую» и «неопухолевую». Основной сложностью в дифференциальной диагностике этих вариантов является их схожесть. Подходом к разрешению этой проблемы является разделение диагностического поиска на четыре этапа: выявление лимфаденопатии, оценка ее распространенности, оценка клинических проявлений (лихорадка, гепато-спленомегалия, кожные изменения, суставной синдром и др.), применение дополнительных методов обследования (исследованием периферической крови, лучевые методы диагностики, биопсия лимфатического узла, трепан-биопсия костного мозга и др.) [11].

## 1.2 Анатомия лимфатической системы грудной полости

Лимфатическая система объединяет различные клетки, ткани, органы, сосуды, основная задача которых состоит в защите организма от антигенов. Защита организма от чужеродных агентов является важной функцией человеческого организма. Лимфатическая система обеспечивает обнаружение, распознавание и уничтожение инфекционных агентов, она обезвреживает опухолевые клетки, утилизирует отмирающие клетки и ткани, поддерживая, таким образом, гомеостаз организма. С другой стороны, лимфатическая система является частью сердечнососудистой, которая состоит из кровеносной

и лимфатической частей. С такой точки зрения, функция лимфатической системы состоит в резорбции белков и некоторых клеток, поддержание объема и давления интерстициальной жидкости [8]. Здесь же происходит созревания и миграция некоторых клеток лимфоидного ряда. Лимфа образуется в начальных отделах лимфатического русла (часть микроциркуляторного русла) путем резорбции интерстициальной жидкости. Таким образом, еще одной функцией лимфатической системы является отток тканевой межклеточной жидкости [41]. Начинаясь слепо, лимфатические сосуды собирают лимфу от органов и тканей. Затем лимфа, проходя через лимфатические узлы первого порядка, принимающие лимфу непосредственно от органов, направляется к лимфатическим узлам второго порядка, принимающим лимфу от узлов первого порядка, и так далее вплоть до лимфатических узлов пятого порядка. Только, пройдя через цепочку лимфатических узлов, лимфатические сосуды сливаются в тракты, которые впадают в кровеносную систему [46,8].

Лимфатическая система состоит из первичных и вторичных органов. К первичным относят тимус и красный костный мозг, а к вторичным – лимфатические фолликулы, миндалины, лимфатические узлы и селезенка. Вес всех органов лимфатической системы составляет 5 кг [68].

Красный костный мозг является первичным лимфоидным органом и представлен шнурами, расположенными вдоль сосудов. Он заполняет у новорожденных все костномозговые пространства, однако, после 4-5 лет он начинает замещаться жировой тканью. Этот процесс заканчивается к 20 годам. В красном костном мозге располагаются стволовые клетки крови. Тимус располагается в верхнем этаже переднего средостения и состоит из двух долей, напоминая вилку. За это сходство тимус называют также вилочковой железой. В нем происходит дифференцировка клеток Т-лимфоидного ряда. Наибольшего развития тимус достигает к периоду полового созревания (14-15 лет), и уже к 20-30 годам наступает его инволюция, однако, полностью тимус не исчезает [8].

Лимфатические узелки относятся к вторичным лимфатическим органам и располагаются в слизистых оболочках кишечника, дыхательной и мочеполовой систем. Органом, в котором располагается наибольшее количество лимфатических узелков, является аппендикс. Глоточное кольцо также является вторичным лимфоидным органом и состоит из миндалин: парных небных, глоточной, язычной и парных небных миндалин. Миндалины представляют собой округлые образования, покрытые слизистой оболочкой, которая, проникая внутрь, образует углубления – крипты. В этих криптах определяется большое количество Т- и В-лимфоцитов. Строение миндалин схожее между собой, но у детей наиболее развита глоточная миндалина. Она склонна к увеличению и, разрастаясь, может образовывать аденоиды, перекрывающие просвет хоан. Селезенка представляет собой крупный непарный вторичный лимфоидный орган, покрытый капсулой, под которой располагается паренхима селезенки. Паренхима состоит из красной и белой пульпы. Последняя составляет 1/5 объема селезенки и является скоплением лимфоидной ткани. Красная пульпа состоит из ретикулярной ткани, соединительной ткани, клеточных элементов крови, в том числе из большого количества эритроцитов, придающих красной пульпе соответствующий цвет [43].

Лимфатические узлы тоже являются вторичными лимфоидными органами и располагаются по ходу лимфатических сосудов одиночно и группами от трех до десятков. Размер и форма лимфатических узлов переменны, однако, форма приближается к округлой или овальной, а размер неизмененного лимфатического узла редко превышает 3 см. Вес всех лимфатических узлов составляет, приблизительно, один процент от общей массы тела. В паренхиме лимфатического узла выделяют корковое, мозговое вещество и переходную зону. Первое представлено лимфатическими фолликулами, в последнем лимфоидная ткань расположена диффузно, а в мозговом веществе она представлена тяжами. Функциями лимфоцита являются транспортная, барьерная и защитная [148].

Изучать строение лимфатических узлов грудной полости нельзя в отрыве от путей лимфооттока. От скелетной мускулатуры, или сомы, лимфа собирается в соматические лимфатические узлы, а от внутренних органов – в висцеральные. От стенок грудной полости лимфа оттекает как в парастернальные, межреберные, околопозвоночные и в верхние диафрагмальные лимфатические узлы, так и в лимфоузлы соседних областей тела, например, в глубокие шейные и подмышечные. От молочной железы лимфа оттекает за счет двух сетей лимфатических сосудов: поверхностной и глубокой, которые обильно анастомозируют между собой. Лимфоотток от латеральных отделов молочной железы осуществляется в глубокие подмышечные лимфатические узлы, от верхних отделов как в подмышечные, так и в подключичные, от медиальных отделов – в парастернальные, а от нижних – в верхние диафрагмальные [68].

Лимфоотток от органов грудной клетки осуществляется в висцеральные внутригрудные лимфатические узлы. В легком различают поверхностную и глубокую лимфатические сети. Поверхностная сеть заложена в междольковых и внутридольковых перегородках, а отток происходит в плевральную полость. Глубокая лимфатическая сеть оплетает артерии и вены. Двигается лимфа к корню легкого за счет лимфообразования, дыхательных движений и пульсации сосудов, и только при патологической обтурации лимфатического узла или сосуда ток лимфы может иметь обратное направление. Пройдя через внутрилегочные лимфатические узлы, лимфа направляется к бронхопульмональным, а затем соответственно доля легкого – в паратрахеальные, бифуркационные, передние и задние средостенные узлы. От сердца лимфоотток осуществляется в передние средостенные и в бифуркационные лимфатические узлы. От пищевода отток осуществляется в лимфатические узлы заднего средостения, а в нижних отделах – левые желудочные и чревные. Таким образом, различают передние и задние средостенные узлы и лимфатические узлы, расположенные вдоль трахеи и

бронхов, среди которых выделяют трахеальные, верхние и нижние трахеобронхиальные, бронхолегочные и внутри легочные лимфоузлы [24].

Такова международная анатомическая классификация внутригрудных лимфатических узлов, предложенная Rouviere Н. [130] в 1932г. и дополненная Д. А. Ждановым в 1945г [13], однако, в практической деятельности ввиду большого количества лимфатических узлов некоторых из групп пользуются более подробной классификацией, в которой выделяют большее количество групп лимфатических узлов.

В 1996 г. при поддержке Международной ассоциации изучения рака легкого (IASLC) начал работу Международный комитет по стадированию рака [99]. На первом заседании комитета в Лондоне обсуждалось стадирование внутригрудных лимфатических узлов, рекомендации для последующего пересмотра системы стадирования и определение радикальной резекции. После этого заседания в 1997 г. была разработана оригинальная карта[128], которая была пересмотрена в 2009 году [131]. Согласно этой карте выделяют следующие группы лимфатических узлов (рисунок 1):

№1. Лимфоузлы, локализующиеся в области от верхушки легкого до уровня пересечения левой плечеголовной вены и средней линии трахеи, включая срез, содержащий уровень пересечения.

№2. Паратрахеальные лимфоузлы. Лимфоузлы, расположенные каудальнее группы №1, краниально к дуге непарной вены; центр узла локализуется между претрахеальной и ретротрахеальной линиями, исключая срез, содержащий пересечение левой плечеголовной вены, средней трахеальной линии и дуги непарной вены.

№3а. Передние медиастинальные лимфоузлы. Лимфоузлы, расположенные каудальнее группы №1, с центром, находящимся кпереди от линии, проходящей от верхней полой вены до передней стенки восходящей части аорты.

№3р. Ретротрахеальные лимфоузлы. Лимфоузлы, расположенные каудальнее группы №1, проксимально к килю трахеи; центр узла локализуется кзади от ретротрахеальной линии, исключая узлы на срезе, содержащем главные бронхи с двух сторон.

№4. Трахеобронхиальные лимфоузлы. Лимфоузлы, расположенные каудальнее непарной вены, включая уровень, содержащий непарную вену. Центр узла локализуется между паратрахеальной и ретротрахеальной линиями. Лимфоузлы локализуются справа от левой границы аорты и соприкасаются с трахеей слева от дуги непарной вены.

№5. Субаортальные лимфоузлы. Лимфоузлы между дугой аорты и левой легочной артерией. Центр узла локализуется слева от левой границы аорты и кзади от задней стенки восходящей части аорты.

№6. Парааортальные лимфоузлы. Лимфоузлы, локализующиеся слева от восходящей части аорты и дуги аорты. Центр группы располагается кзади от передней стенки восходящей части аорты. В области, где видна задняя стенка восходящей аорты, лимфоузлы локализуются кпереди от задней стенки восходящей аорты.

№7. Бифуркационные лимфоузлы. Лимфоузлы, локализующиеся под килем трахеи. Центр узла располагается кзади от передней стенки линии главных бронхов.

№8. Параэзофагеальные лимфоузлы. Лимфоузлы, прилегающие к пищеводу, но не прилегающие к бронхам.

№9. Лимфоузлы легочной связки. Лимфоузлы, расположенные каудальнее нижних легочных вен.

№10. Лимфоузлы ворот легкого локализуются вокруг правого и левого главных бронхов.

№11-14 Лимфоузлы, располагающиеся внутри легкого (междолевые, долевые, сегментарные и субсегментарные).



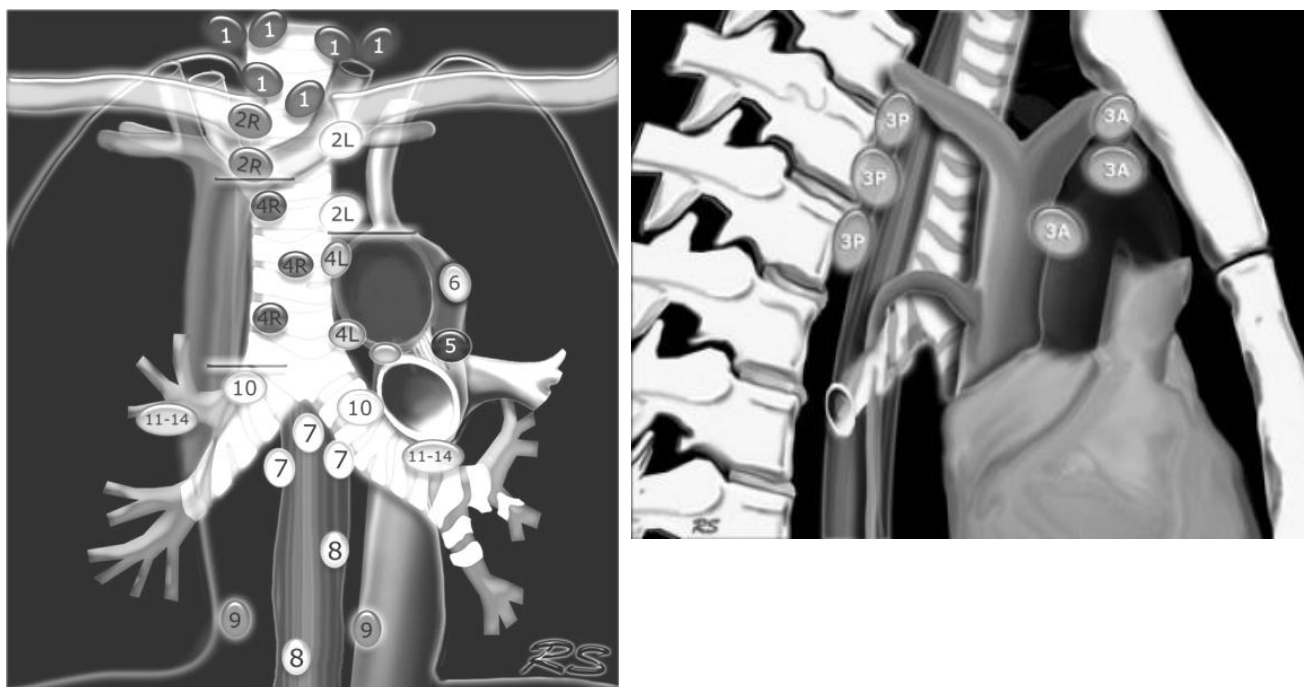


Рисунок 1. – Карта внутригрудных лимфатических узлов IASLC 2009[128]

### 1.3 Лучевые методы обследования больных с внутригрудными лимфаденопатиями

Лучевое обследование является неотъемлемой частью в алгоритме диагностики внутригрудных лимфаденопатий. Задачами лучевой исследования пациента с этим синдромом является его выявление, диагностика; оценка характера патологических изменений (нозологическая диагностика), определение стадии и активности патологического процесса, оценка динамики изменений в процессе лечения [58, 33].

#### 1.3.1 Традиционные рентгенологические методы обследования

Обзорная рентгенография легких служит первоочередным методом исследования заболеваний органов грудной клетки, однако, внутригрудные

лимфатические узлы при рентгенографии на фоне тени средостения в норме не видны. Их визуализация возможна лишь при лимфаденопатиях, а именно, когда узлы значительно увеличены в размерах или в них откладываются соли кальция. Однако нужно иметь в виду, что не всякое обызвествление в проекции средостения следует считать обызвествлением лимфатического узла. Примером гипердиагностики может служить кальцинат, обнаруживаемый в проекции лимфатических узлов субаортальной группы. В этой области располагается артериальная связка, остаток Баталова протока, в которой также могут откладываться соли кальция [29, 53]. Причиной расширения тени средостения могут быть не только увеличенные лимфатические узлы, но и новообразования. В верхнем этаже средостения может встречаться зоб и невrogenные опухоли (в заднем отделе). В среднем этаже, помимо увеличенных лимфатических узлов, могут быть обнаружены в переднем отделе тимомы и герминогенные опухоли, а в заднем и среднем отделах – бронхоэнтерогенные кисты, аневризма дуги аорты нисходящей аорты, невrogenные и другие типы опухолей [59]. Цифровая рентгенография постепенно вытесняет традиционную за счет своих преимуществ: более высокая информативность, скорость получения изображения (из-за исключения процесса проявления пленки), возможность улучшения полученных изображений и удобство хранения, передачи полученных изображений [61]. Однако, не смотря на все свои преимущества, цифровая рентгенография обладает всеми перечисленными выше ограничениями. Флюорография органов грудной полости является профилактическим методом лучевой диагностики и применяется для массовых проверочных исследований – скрининга туберкулезных и онкологических поражений органов грудной клетки. Достоинством флюорографии является большая пропускная способность, небольшая лучевая нагрузка на пациента, особенно в цифровом ее варианте. Цифровая флюорография в силу разрешающей способностью практически равной цифровой рентгенографии применяется и как первичная диагностическая методика [55]. Эта методика

обладает теми же ограничениями в диагностике внутригрудных лимфаденопатий, что и рентгенография.

Решением проблемы визуализации внутригрудных лимфатических узлов рентгенологическим методом занимались еще с начала 20 века. Одним из методов стала линейная томография. Впервые она была предложена в 1914 году К. Маером. Однако внедрение методики значительно замедлялось сложностью и дороговизной аппаратов. В 1933-1934 годах Г. Гросманну удалось решить многие имеющиеся на то время технические проблемы и в 1934 году немецкая фирма Sanitas первой в мире начала серийное производство томографов [47]. Наиболее точно на томограммах можно визуализировать лимфоузлы, которые располагаются рядом с воздухосодержащими структурами. Это лимфатические узлы 2 и 4 (верхние и нижние паратрахеальные), 5 (субаортальные), 7 (бифуркационные) и 10 (корней легких) групп. Однако лимфатические узлы этих групп не всегда возможно определить. Когда тень ателектаза плотно прилежит к средостению, увеличенные лимфоузлы сбоку от трахеи на стороне ателектаза не определяются. Другие группы лимфатических узлов методом линейной томографии также не определяются [49].

Наряду с традиционными рентгенологическими методами исследования использовались дополнительные методы, например, пневмомедиастинография по Кандарелли-Казанскому с введением в средостение 500-700 мл воздуха или кислорода. Эта методика показала наибольшую эффективность для диагностики передне-верхних отделов средостения. Для диагностики других отделов это исследование малоинформативное, поэтому было необходимо использовать другие газоконтрастные методы. У больных с сердечнососудистой патологией, у лиц пожилого возраста введение газа в средостение в количестве 500–700 мл связано с большим риском развития тяжелых осложнений, в основном, вследствие раздражения шокогенных зон средостения, особенно аортальной и общей сердечной [64].

Метод контрастного исследования лимфатической системы – лимфография – был подробно описан Г.А. Зедгенидзе и А.Ф. Цыбом в 1977 г. Выделяют прямую и непрямую лимфографию. При прямой лимфорентгенографии рентгеноконтрастное вещество вводят непосредственно в просвет выделенного лимфатического сосуда с помощью специального шприца. Исследование лимфатических сосудов после введения масляных рентгеноконтрастных веществ проводят через 10-30 мин, а лимфоузлов через 24 или 48 ч. При непрямой лимфорентгенографии создают депо рентгеноконтрастного вещества в мягких тканях или паренхиме органов, откуда оно поступает в лимфатические пути [16]. Лимфосцинтиграфия выполняется непрямым способом. Используют радиоактивные мелкодисперсные коллоидные препараты. Состояние лимфатических коллекторов оценивают с помощью сцинтиграфии через 5-15 мин после инъекции радиофармацевтического препарата, состояние лимфатических узлов – через 1/2-5 ч [18]. На сегодняшний день продолжается разработка методов контрастирования внутригрудных лимфатических узлов. К одному из таких методов относится аэрозольная КТ-лимфография. При этой методике происходит интенсивное накопление контрастного вещества в пораженных лимфатических узлах [25, 52].

### 1.3.2 Ультразвуковое исследование

С внедрением в клиническую практику новых лучевых методов обследования стали появляться новые методики изучения внутригрудных лимфатических узлов. Одним из таких методов стало ультразвуковое исследование (УЗИ). В настоящее время оно является одним из ведущих методов диагностической визуализации, однако, применение УЗИ органов грудной клетки ограничено. Основной причиной этого служат объективные трудности: ультразвуковые волны не распространяются в содержащих воздух

тканях, полностью отражаясь на границе с воздухом. Средостение включает в себя солидные органы, являющиеся хорошими объектами для отражения ультразвука, однако, учитывая их сложные анатомические взаимоотношения, средостение сложной областью для трансторакального УЗИ [70]. Разработали методику ультразвукового исследования средостения К. Wernicke в 1986-1990 гг. Авторы выделили области средостения, доступные для УЗИ: надаортальная – область выше дуги аорты, за исключением ретротрахеального пространства; правая паратрахеальная – область спереди и с боков от трахеи ниже брахицефального ствола, над правым главным бронхом; аортопульмональное окно – область ниже аорты, выше ствола легочной артерии, левой ветви легочной артерии и левого главного бронха; преваскулярная – область позади грудины спереди от восходящей аорты, верхней полой вены и ствола легочной артерии; бифуркационная – область ниже бифуркации трахеи; перикардальная – область спереди и с боков от сердца; заднее средостение – область между трахеей и сердцем и грудным отделом позвоночника; паравертебральная – область справа и слева от позвоночника [147]. Осмотр средостения проводят из яремного и надключичных доступов. Качательными движениями датчика выполняют поперечные, сагиттальные и косые эхотомограммы. УЗИ средостения из парастернальных областей производят на уровне первых четырех межреберий, выполняя эхотомографические срезы в горизонтальных, сагиттальных и косых плоскостях. Наименьший размер внутригрудного объекта, который может быть выявлен с помощью УЗИ, 5-7 мм. УЗИ средостения при необходимости позволяет выполнять прицельную диагностическую пункцию внутригрудного образования и лимфоузлов [39]. Чрезкожная пункция под контролем УЗИ позволяет получить морфологическую верификацию у больных с опухолями средостения, грудной стенки и плевры, субплевральными очагами в легких. Пункция под контролем эндосонографии (чрезбронхиального и/или чрезпищеводного УЗИ) позволяет определить истинную природу измененных

лимфатических узлов в средостении [20]. УЗИ оказывается эффективным, главным образом, при расположении патологических образований вблизи верхней и нижней апертур грудной клетки, а также при изучении структуры объемных образований, примыкающих к грудной стенке. Наибольшей диагностической ценностью УЗИ обладает при исследовании надаортальной и перикардиальной областей средостения, где его чувствительность достигает 98–100% [70].

Корковое вещество представлено изоэхогенным гомогенным ободком. Центральные отделы представлены гиперэхогенной структурой, ворота – гипоехогенной, треугольной формы структурой. В ответ на воспалительные процессы лимфатические узлы отвечают изменением эхоструктуры в виде улучшения четкости лимфатических узлов на фоне окружающих тканей. При этом отмечается увеличение толщины гипоехогенного изображения коры лимфатического узла, усиление сосудистого рисунка, расширение корковой и околокорковой зон, отек и разволокнению капсулы, расширение синусов, в лимфатическом узле могут встречаться единичные анэхогенные "кистозные" структуры, в дальнейшем может происходить абсцедирование. У больных с воспалительными процессами на фоне синдрома иммунодефицита не было отмечено ультразвуковых признаков активизации коры. Процесс реконвалесценции характеризуется сначала уменьшением толщины корковой части и общих размеров лимфатического узла, а затем практически полным отсутствием его дифференциации с окружающими тканями [14]. Сосуды в воспаленном лимфатическом узле расширены в сравнении с сосудами метастатически измененного, которые, напротив, могут быть сдавлены клетками опухоли [83].

О метастатическом поражении уверенно можно говорить при наличии анэхогенных участков в узлах, выявлении конгломератов лимфатических узлов. Признаком инфильтративного роста за пределы капсулы узла является нечеткость его контуров. Опухолевая инфильтрация приводит к изменению

формы лимфатического узла: он становится округлым, гипо- или анэхогенным, видно расширение кортикального слоя [124]. Достаточно характерная ультразвуковая картина лимфатических узлов наблюдается при лимфогранулематозе. При этом в большинстве случаев видно несколько увеличенных лимфатических узлов. Узел имеет овальную или округлую форму, четко видимую капсулу, гомогенную, чаще слабо гипоэхогенную структуру [56].

Эндоскопическое (чрезпищеводное) УЗИ позволяет получить изображение поперечных срезов стенки пищевода и смежных структур средостения, в том числе и лимфатических узлов. С помощью этого метода удается оценить 2 и 4 (верхние и нижние паратрахеальные), 3Р (ретротрахеальные), 7 (бифуркационные), 8 (параэзофагеальные) и 9 (легочных связок) группы лимфатических узлов средостения [84], но оценка последних двух групп вызывает затруднение [100]. При подготовке к исследованию необходимо уделить внимание на заполнении баллона эндоскопа. Даже незначительных включений твердых частиц или газа в жидкой среде баллона существенно влияет на интерпретацию результатов исследования и может приводить к неправильному заключению. Точность диагностики поражений наихудшая для левых паратрахеальных лимфоузлов 4L зоны, в отличие от правых 4R и бифуркационных лимфоузлов [100, 26]. К недостаткам чрезпищеводного УЗИ относятся трудности диагностики структур переднего средостения выше зоны бифуркации трахеи [26].

Техника эндобронхиального ультразвукового исследования (EBUS) была впервые описана в начале 1990-х годов [103]. Для получения изображения используется вращающийся механический датчик (от 12 до 30 МГц), располагающийся на конце фиброскопа, с помощью которого получают 360-градусное изображение, перпендикулярное к продольной оси катетера. EBUS с последующей трансbronхиальной игловой аспирационной биопсией используется для диагностики природы лимфаденопатий средостения [125].

Чаще для биопсии используют продольную технику эндобронхиального УЗИ. Она позволяет проводить трансbronхиальную биопсию под контролем УЗИ (EBUS-TBNA), лимфатических узлов, недоступных для радиальных датчиков [87]. Однако полученный материал является цитологическим и имеет ряд недостатков по сравнению с гистологическим исследованием лимфатических узлов. С помощью EBUS можно получить изображение следующих групп лимфатических узлов средостения: 2 и 4 (верхние и нижние паратрахеальные), 3 (ретротрахеальные и превакулярные), 7 (бифуркационные), 10-11 (лимфатические узлы корня легкого и внутрилегочные лимфоузлы) (62).

Существуют дополнительные ультразвуковые техники, такие как эластография и интраоперационное УЗИ. Эластография является перспективным инструментом для дифференциальной диагностики доброкачественные и злокачественные лимфаденопатий у отдельных групп пациентов. Тем не менее, этот метод еще необходимо исследовать, чтобы понимать, как при эластографии проявляются различные заболевания, и стандартизировать ее клиническое применение [151]. Интраоперационное ультразвуковое исследование органов средостения производится с использованием ультразвукового датчика, погруженного в стерильный физиологический раствор. Однако этот метод наиболее полезен для оценки опухолей, чем для исследования лимфатических узлов [28].

Таким образом, с помощью различных техник УЗИ можно не только визуализировать практически все группы лимфатических узлов средостения и оценить их структуру, но и произвести биопсию.

### 1.3.3 Компьютерно-томографические методы исследования

Со времени появления компьютерных томографических методов лучевого исследования диагностика внутригрудных лимфаденопатий стала



гораздо более точной. Одним из таких методов является магнитно-резонансная томография. Метод основан на феномене ядерно-магнитного резонанса, который известен с 1946 г., когда F. Bloch и E. Purcell показали, что некоторые ядра, находящиеся в магнитном поле, индуцируют электромагнитный сигнал под воздействием радиочастотных импульсов. В начале 1970-х гг. Пол Лотербур открыл возможность получать двухмерное изображение благодаря созданию градиента в магнитном поле. П. Мэнсфилд развил исследования П. Лотербура, установив, каким образом можно анализировать сигналы, которые подает в магнитном поле человеческий организм. Он создал математический аппарат, позволяющий в кратчайший срок преобразовывать эти сигналы в двухмерное изображение [57]. Благодаря контрасту между сосудами и мягкими тканями большинство органов средостения могут быть легко идентифицированы с помощью МРТ [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.]. Тем не менее, введение парамагнитного контрастного вещества обеспечивает большую точность в дифференциальной диагностике образований. С разрешением 1,6 мм, могут быть обнаружены даже очень малые лимфатические узлы. За счёт одинакового времени T2-релаксации лимфоузлов и жировой ткани, их не всегда можно различить на T2-ВИ [17], поэтому крайне важно применять технологии подавления сигнала от жира. T2- TIRM протокол хорошо подходит для визуализации медиастинальных лимфатических узлов [119]. Обычные ЭКГ-триггерные T1-спин эхо и T2-взвешенные эхо последовательности обеспечивают хорошую детализацию структур, близких к сердцу. Визуализация лимфатических узлов средостения и паренхимы легких достигается за счет T2-взвешенных последовательностей с респираторной синхронизацией. Таким образом, J. Biederer (2007) предлагает следующий протокол оценки лимфатических узлов средостения: Localizer на задержке дыхания для планирования исследования, T1-3D-GRE на задержке дыхания для оценки средостения и больших объемных образований, T2-STIR/TIRM с множественными задержками дыхания для оценки внутри-грудных

лимфатических узлов и T2-FSE с респираторной синхронизацией для оценки и легких, и средостения [105]. Для оценки лимфатических узлов и выявления костных метастазов Biederer предлагает T2 STIR и BLADE FS последовательности [79]. На полученных изображениях оценивается характер МР-сигнала от структуры ЛУ, их размеры, форма, локализация, характер контуров, взаимоотношение между соседними ЛУ и органами, а также вовлеченность последних в патологический процесс [66]. При оценке МР-томограмм, полученных в режимах T1-ВИ и T2-ВИ, неизменённые ЛУ выглядят как овоидные или сфероидные образования менее 15 мм [2]. У пациентов с малым количеством средостенного жира заметны узлы маленького размера, которые нельзя недооценивать. Поэтому небольшие ЛУ классифицируются как нормальные только тогда, когда рядом расположены хотя бы два ЛУ нормального размера [116]. Сравнились результаты T1 и T2 режимов с STIR в оценке лимфатических узлов у больных с раком легкого. Они обнаружили, что 59% лимфатических узлов с метастатическим поражением были гипоинтенсивны на T1 и гиперинтенсивны на T2, в то время как 81% таких узлов были гиперинтенсивны на STIR. Таким образом, авторы сообщили, что STIR МРТ является более ценным, чем T1 и T2 [121]. Такэнака сообщает об отрицательном прогностическом значении STIR МРТ в 100% [140], Ohno - 92% [120], Aylin Okur - 83% [122]. Таким образом, при отрицательных результатах STIR МРТ биопсия может не выполняться, она должна производиться в случае подозрения на метастатическое поражение [122]. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания значения МРТ в выявлении дифференциальной диагностики внутригрудных лимфаденопатий.

Компьютерная томография стала основным методом диагностики лимфатических узлов грудной клетки. Применение этого метода позволило заменить описанные выше методы, такие как пневмомедиастинография, лимфография и другие. Зачастую компьютерной томографии и клинико-анамнестических данных достаточно для постановки диагноза. В случае

необходимости исследование может быть дополнено ультразвуковым методом, магнитно-резонансной томографией, биопсией под контролем этих методов, радионуклидными методами. Принцип метода состоит в регистрации ослабленного тканями организма рентгеновского излучения с помощью детекторов и, затем, обратной реконструкции изображений с использованием преобразования Фурье. Существуют две технологии сбора данных: пошаговая и спиральная. В современных томографах используется спиральная технология, которая стала возможным благодаря появлению в конце 1980-х годов конструкции гентри с кольцом скольжения, позволяющим трубке и детекторам вращаться непрерывно [34]. Для улучшения диагностического качества изображений применяется внутривенное контрастное усиление. Первые попытки его использования предпринимались еще в середине 1970-х годов, когда внутривенно капельно вводилось контрастное вещество, и производилось сканирование со скоростью 2-7 срезов в минуту. С появлением спиральной технологии сканирования стало возможным проведение КТ-ангиографии, необходимой для оценки внутригрудных лимфатических узлов. При этой технологии осуществляется сканирование в момент введения 50-150 мл контрастного вещества со скоростью 2-5 миллилитров в секунду [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.].

При проведении исследования на спиральном компьютерном томографе необходимо указывать питч (pitch) – отношение перемещения стола за время полного поворота гентри, к толщине отдельного среза; коллимацию – толщину среза (ограничение области, рассматриваемой датчиками); время вращения гентри; напряжение и силу тока на трубке; количество и скорость введения контрастного вещества, а также положение пациента, фазу дыхания и необходимые алгоритмы реконструкции изображений [34]. Для оценки внутригрудных лимфатических узлов необходимо выполнить следующие условия. Перед проведением исследования необходимо уточнить наличие противопоказаний для внутривенного введения йодсодержащих препаратов,

при необходимости провести гидратацию, премедикацию, установить периферический венозный катетер (18-20G). Укладка: на спине с поднятыми руками. Фаза дыхания: задержка дыхания на вдохе (после гипервентиляции несколькими циклами вдох-выдох), у пациентов с одышкой - при поверхностном дыхании. Диапазон томографии: от верхней апертуры грудной клетки до синусов [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.]. Параметры томографии: питч 1,2, коллимация 0,6 мм, время вращения гентри 0,5 с, напряжение 120 кВт, сила тока 100 мАс [135]. У пациентов с избыточной массой тела рекомендуется проведение томографии с более высокими значениями напряжения на рентгеновской трубке (120-140 кВт) и реконструкция томограмм с толщиной среза 1,0-1,5 мм. Объем контрастного препарата препарат – 50-100 мл, скорость введения – 3-4 мл/с. Реконструкция: многоплоскостные реконструкции во фронтальной и сагиттальной плоскостях, МIP с толщиной среза 5-10 мм для оценки формы и размеров лимфатических узлов, оценка степени накопления контрастного препарата [37].

Методика двухэнергетической КТ позволяет отделять йод от других материалов, из-за его сильного ослабления рентгеновского излучения. При этом методе происходит виртуальное вычитание йода из контраст-усиленного двухэнергетического КТ-скана, получая тем самым виртуальное неконтрастное изображение. Такие изображения могут быть использованы для обнаружения кальцинатов или узлов, накапливающих контрастный препарат. Дополнительное нативное сканирование может быть исключено из протокола, таким образом, лучевая нагрузка на пациента будет снижена [135].

Лимфатические узлы при компьютерной томографии имеют форму эллипса, длинная ось которого направлена параллельно лимфатическим сосудам. Отношение поперечника лимфатического узла к его длине, как правило, больше или равно двум. При компьютерной томографии аксиальные срезы направлены перпендикулярно ходу внутригрудных лимфатических сосудов, поэтому для оценки отношения длины к ширине лимфатического узла

необходимо прибегать к мультипланарным и трехмерным реконструкциям. Однако чаще оценивают поперечный диаметр лимфатического узла, так как он более точно показывает изменение размера при первичном исследовании и в динамике. При нативном КТ-сканировании лимфатические узлы видны на фоне жировой клетчатки средостения. Не подлежат планиметрическому изменению лимфатические узлы корней легких, узлы легочных связок и узлы бифуркационной группы в средостении в связи с отсутствием или малой выраженности в этих областях жировой клетчатки. Лимфатические узлы любого размера с жировым центром не расцениваются как патологически измененные [63]. Структуру лимфатического узла можно изучать путем визуальной оценки и с помощью введения контрастного вещества. Нормальный лимфатический узел накапливает его равномерно и умеренно. Париетальные группы лимфатических узлов в норме при компьютерной томографии не визуализируются. Число висцеральных лимфатических узлов может достигать более чем 60. Внутрелегочные лимфатические узлы определяются при компьютерной томографии, как овальные или иной правильной формы образования, размером до 3 миллиметров, с ровным контуром, располагающийся на границах вторичных легочных долек.

Одним из критериев патологических изменений лимфатического узла является изменение его формы и размеров. При метастатическом поражении лимфатические узлы приобретают сферическую форму. При традиционной лимфографии этот признак называют сферической трансформацией лимфатических узлов. При доброкачественной реактивной гиперплазии узлы, напротив, имеют вытянутую овальную форму [32]. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза, размер некальцинированного лимфатического узла является основным и единственным достоверным критерием патологии [63]. Однако, по данным других авторов, любой метод визуальной диагностики, использующий в качестве критерия опухолевого поражения лимфатического узла, его размер

(часто критерием злокачественности выбирают размер узла более 1 см) не может считаться точным, поскольку увеличенные регионарные лимфоузлы могут быть гиперплазированы из-за воспаления [107, 145]. И наоборот, размеры метастатически пораженных лимфатических узлов бывают менее 1 см [133]. По результатам анализа данных 3438 пациентов, оценивающих КТ в диагностике метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов при немелкоклеточном раке легкого, показатели чувствительности и специфичности составили соответственно 57% и 82% [143]. Специфичность КТ в оценке внутригрудных лимфатических узлов при раке легкого, осложненном вторичной инфекцией, снижается при наличии вторичного воспалительного процесса до 58,9%. Причем, при центральных опухолях это снижение более выражено [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.].

Лимфатический узел считается увеличенным при величине его короткого диаметра более 7 мм для пациентов в возрасте до 7 лет; свыше 10 мм для пациентов старше 7 лет, но по данным Ю. А. Шевчука (1991), лимфатические узлы размером более 6 мм в возрасте до 20 лет следует расценивать, как патологические [63, 69].

По данным М.И. Линника, компьютерная томография является наиболее информативным методом исследования внутригрудных лимфатических узлов, который позволяет проводить не только их визуализацию, но и проводить денситометрию, что необходимо для дифференциальной диагностики и оценки эффективности проводимой терапии [30]. Лимфатические узлы при КТ имеют тканевую плотность выше жира и жидкости, меньше плотности костей и кальцинатов. Обычно плотность составляет около +30..+40НУ, но может колебаться в широких пределах, от +10НУ до +80НУ [63]. Однако, по данным Баулина, на показатели денситометрической плотности КТ-изображений влияют напряжение на трубке (чем выше напряжение, тем ниже измеренные показатели денситометрии), толщина реконструируемого среза (зависимости не выявлено, но на данные денситометрии влияет средний показатель плотности

вокселя). При использовании костного фантома автор выявил зависимость с разными типами детекторов. Таким образом, к денситометрическим показателям, оцененным на разных томографах, следует относиться с осторожностью, так как они могут иметь достаточно большой разброс относительно всей шкалы, а сами томографы могут быть не откалиброваны либо в них могут использоваться разные алгоритмы реконструкции изображения [5].

Для улучшения точности компьютерной томографии в дифференциальной диагностики лимфаденопатий было проведено исследование, в котором помимо размера лимфатического узла учитывались четыре признака: местоположение, гомогенность, определение контура лимфоузла и его «жировое очерчивание». Сочетание всех четырех вычисленных признаков уменьшило процент ложноположительных результатов от 39 до 21%, но и уменьшило процент истинно положительных с 96 до 86%. Критерий определения только четкости контура уменьшил ложноположительные результаты с 39 до 6%, но уменьшил истинно положительные от 96 до 61%. Самым полезным оказался признак «жирового очерчивания», который снизил ложноположительные результаты до 15% и уменьшил истинно положительные только до 86% [95].

Интенсивное накопление контрастного препарата возникает либо вследствие повышенной проницаемости сосудов при воспалении, либо из-за неоангиогенеза при опухолевом поражении. При исследовании лимфатических узлов с туберкулезным поражением определяется активное накопление контраста по периферии, представляющее гиперваскуляризацию в гранулематозном воспалении при отсутствии накопления контраста в центре, что трактуется как казеозный некроз [108]. Таким образом, кольцевидное накопление контрастного препарата считается патогномоничным для туберкулеза симптомом [6]. Однако по более новому исследованию при туберкулезе лимфаденопатия было обычным явлением, но только у части

пациентов лимфатические узлы были больше 1 см. Характеристики туберкулезной лимфаденопатии в этом исследовании отличаются от описанных ранее. Типичным было накопление контрастного препарата по типу «ghost-like» («призрачного накопления»), в отличие от симптома кольцевидного накопления [74]. При внутривенном введении контрастного реактивно измененные и метастатически пораженные лимфатические узлы одинаково накапливают контрастное вещество. Необходимо помнить, что на постконтрастных изображениях лучше виден центральный некроз [32]. Таким образом, сам факт активного накопления контрастного вещества не говорит о злокачественной природе поражения, а симптом кольцевидного накопления – о ее туберкулезной природе. Остается ряд трудностей при оценке внутригрудных лимфаденопатий: не введены критерии нормы внутригрудных лимфатических узлов при компьютерной томографии, нет общепринятой методики оценки размеров и структуры лимфоузлов [62].

#### 1.3.4 Радионуклидная диагностика

При диагностике внутригрудных лимфаденопатий важно оценить не только местоположение, размер и структуру лимфатических узлов, но и оценить их функциональную активность. Для решения этой задачи используют радионуклидные методы исследования. Соединения, меченые радиофарм-препаратом (РФП) при введении пациенту, включаются в биологические процессы, таким образом, отражая метаболизм, интересующего вещества. Излучение регистрируется специальными приборами, которые позволяют количественно оценить функциональную активность изучаемого объекта и обеспечить его визуализацию. Таким образом, соблюдается фундаментальный принцип комплексной лучевой диагностики, заключающийся во взаимном дополнении анатомической и функциональной информации [27]. К



радионуклидным методикам относят планарную сцинтиграфию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) и двухфотонную эмиссионную или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Методы ОФЭКТ и ПЭТ отличаются от планарной сцинтиграфии тем, что, позволяют получать послойные томографические изображения распределения РФП [42].

#### 1.3.4.1 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Однофотонные эмиссионные компьютерные томографы – приборы, работающие в режиме, сканера всего тела и однофотонного эмиссионного компьютерного томографа. Принцип однофотонной эмиссионной компьютерной томографии заключается в получении серии сцинтиграмм при вращении одного или нескольких детекторов томографа вокруг тела пациента, которому введен РФП. Полученные изображения обрабатываются компьютером, и производится реконструкция аксиальных, коронарных, сагиттальных и косых срезов. Существует ряд факторов, влияющих на исследование. Чем больше активность РФП, тем меньше время сканирования и больше лучевая нагрузка на пациента и на персонал. Наоборот, при уменьшении активности увеличивают время исследования. Желательно, чтобы время исследования не превышало 30-40 мин. Более длительное время исследования обременительно для больного и снижает пропускную способность томографа. Вводимая активность также зависит от размерности матрицы – при большей размерности увеличивают и активность. Также на исследование влияет и тип коллиматора. При применении коллиматоров высокого разрешения необходимо вводить более высокие активности РФП или увеличивать время исследования [72].

Выделяют три группы радиофармпрепаратов: препараты, тропные к мембранам опухолевой клетки на основе биологической реакции антиген–

антитело, препараты, накапливающиеся в нормальных тканях, окружающих опухоль и РФП, проникающие непосредственно в опухолевую ткань [31]. Среди первой группы РФП в настоящее время используются аналоги соматостатина ( $^{111}\text{In}$ -пентреотид;  $^{99\text{mTc}}$ -депреотид). Рецепторы соматостатина широко представлены в нормальных тканях, однако, во многих злокачественных опухолях и при некоторых воспалительных заболеваниях плотность этих рецепторов значительно повышается. В последние годы в онкологической практике начато использование меченых  $^{123}\text{I}$ -нейропептидов. Среди второй группы выделяют препараты, тропные к остеобластам ( $^{99\text{mTc}}$ -коллоид,  $^{99\text{mTc}}$  пертехнетат). Участки кости, окружающие опухоль, реагируют повышенной остеобластической активностью, позволяют визуализировать очаги поражения. Другим механизмом является индуцированный опухолью неангиогенез, определяемый на основании повышенной аккумуляции в них  $^{99\text{mTc}}$ -эритроцитов. Третью группу составляют специфические РФП, вовлекающиеся в метаболизм опухолей. Одним из таких препаратов является  $^{67}\text{Ga}$ -цитрат, который после внутривенного введения образует комплекс с трансферрином крови. Последний связывается с рецепторами опухолевых клеток, затем посредством инвагинации мембраны, попадая внутрь клетки, образует комплекс с лактоферрином [38]. ОФЭКТ является альтернативой ПЭТ при выявлении поражения лимфоузлов средостения. Метод ОФЭКТ более широко распространен в связи с меньшими материальными затратами. В отличие от позитрон-излучающих изотопов, наибольшая часть которых существует сравнительно недолго, период полураспада изотопов, излучающих один фотон, длиннее, что позволяет метить ими макромолекулы и не вызывает необходимость оснащать лабораторию циклотроном.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с цитратом галлия-67 до недавнего времени были лучшими для диагностики лимфом Ходжкина и неходжкинских лимфом. Этот метод позволял оценивать метаболизм в остаточной ткани, определяемой при КТ на фоне лечения, и

позволял производить раннюю диагностику рецидивов. Другие туморотропные однофотонные РФП, такие как таллий-201, технеций-99m-МИБИ и индий-111 октреотид, исследовались для диагностики лимфом в качестве альтернативы цитрата галлия-67, но не нашли широкого клинического применения [94]. Но впоследствии появился ряд работ, показывающих преимущество ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) над ОФЭКТ с цитратом галлия-67. В одной из них при сцинтиграфии лимфома была определена у 63% больных всего в 33% лимфатических узлов, по сравнению с 83% и 87%, соответственно, для ФДГ ПЭТ [76]. С появлением совмещенных ОФЭКТ-КТ сканеров диагностика лимфом улучшилась и в одном из исследований гибридная визуализация предоставила дополнительные данные у 54,2% пациентов [123]. При исследовании новообразований и метастазов в регионарные лимфатические узлы была выявлена низкая чувствительность (43%-75%) при их размерах менее 3 см [146]. Сцинтиграфия с цитратом Ga –67 также применяется для уточнения распространенности и степени активности саркоидоза [4]. Однако радионуклидное исследование не является методом нозологической диагностики этого заболевания, поскольку повышенное накопление РФП в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах обнаруживается как при вышеперечисленных лимфомах и метастатическом поражении, так и при различных воспалительных заболеваниях [12]. Для диагностики последних наряду с цитратом галлия-67 применяется также сцинтиграфия с лейкоцитами, меченными  $^{111}\text{In}$  [104]. К недостатку метода можно отнести длительный период полураспада препарата и высокую энергию гамма-квантов  $^{67}\text{Ga}$ , что вносит вклад в лучевую нагрузку пациента.

Радиофармпрепарат на основе  $^{201}\text{Tl}$  используются для оценки метастатического поражения лимфатических узлов. Препарат, накапливаясь жизнеспособной опухолевой ткани, отражает пролиферативный потенциал опухолевых клеток на основе  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  -АТФазной активности в клеточной мембране. Чувствительность, специфичность и точность для диагностики

метастазов в лимфатические узлы грудной клетки при стадировании немелкоклеточного рака легкого методом ОФЭКТ-КТ составила 84,6%, 100% и 93,1% для N0-N1 стадий против N2-N3, что превышало соответствующие показатели для методов ОФЭКТ и КТ по отдельности [138]. Однако по другим данным чувствительность метода ФДГ ПЭТ составила 85,7%, против 201Тl-ОФЭКТ -57,1% при диагностике поражений менее 2 см [101]. Эти данные подтверждает австралийское исследование, при котором авторы делают вывод, что ПЭТ превосходит ОФЭКТ с Tl-201, а низкая чувствительность для обнаружения локальных и метастазами, вероятно, ограничивает клиническое применение и экономическую эффективность этого метода, несмотря на его более низкую стоимость [115].

Еще одним препаратом для оценки внутригрудных лимфатических узлов является технеций-99m 2-метоксиизобутилизонитрил (99mTc-МИБИ). Механизм туморотропности РФП заключается в увеличение функциональной активности митохондрий опухолевых клеток и высокой аккумуляцией в них изотопа. По одному из исследований чувствительность, специфичность и точность визуализации 99mTc- МИБИ была 89,83%, 79,41% и 86,02% соответственно. Также исследователи выявили связь между экспрессией Р-протеиногликана и поглощением МИБИ, что может быть полезно как для диагностики опухолевых поражений, но и потенциально может быть предиктором выживаемости больных [150]. Таким образом, высокая чувствительность и специфичность ОФЭКТ с 99mTc-МИБИ позволяет рассматривать этот метод как доступную альтернативу ПЭТ.

На основе 99mTc также были разработаны различные коллоидные соединения, такие как 99mTc-nanocolloid, 99mTc-sulfurcolloid, 99mTc-rheniumcolloid. Все эти РФП применяются, в том числе, для диагностики метастазов различных опухолей во внутригрудные лимфатические узлы. Совмещенная ОФЭКТ-КТ с нанокolloидом 99mTc может идентифицировать «сторожевые» узлы на уровне сегментных и долевого лимфатических узлов с

чувствительностью 87% и 74%, но чувствительность для лимфатических узлов средостения ниже (40%). Однако чувствительность других методов для оценки лимфатических узлов средостения выше. Соответственно, Н. Nomori предлагает комбинировать различные лучевые методики для точной оценки N-стадии немелкоклеточного рака легкого [118]. В другом исследовании перед операцией по поводу образований кардии желудка в подслизистую кардии вводили нанокolloид- $^{99m}\text{Tc}$  или коллоид серы- $^{99m}\text{Tc}$ . У каждого пациента был обнаружен, по меньшей мере, 1 радиоактивный лимфатический узел, в среднем, 2-4 узла. Таким образом, лимфосцинтиграфия с коллоидом- $^{99m}\text{Tc}$  играет важную роль в предоперационном стадировании [82]. При использовании этого РФП для диагностики метастазов рака молочной железы во внутригрудные лимфатические узлы на ОФЭКТ/КТ были обнаружены дополнительные зоны накопления РФП, не визуализирующиеся при проведении планарной сцинтиграфии, в том числе подмышечные, внутригрудные, интрамаммарные. 4% «горячих» очагов, выявляемых при планарной сцинтиграфии, были ложноположительные [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.]. При исследовании пациенток с избыточной массой тела чувствительность ОФЭКТ/КТ составила 75%, а планарной сцинтиграфии 46% [112]. Таким образом, ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -коллоидом является более точным методом диагностики по сравнению с планарной сцинтиграфией.

Одним из современных направлений ОФЭКТ является методика двухизотопной эмиссионной компьютерной томографии (ДИЭКТ). ОФЭКТ выполнялась с одновременной регистрацией гамма-излучения  $^{67}\text{Ga}$  и  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ. Точность при выявлении метастатического поражения регионарных лимфоузлов у больных немелкоклеточным раком легкого при совместном применении ДИЭКТ и КТ составила 94% [21, 22].

Таким образом, ОФЭКТ является для внутригрудных лимфатических узлов более доступной, но менее точной методикой в сравнении с ПЭТ. Доступность метода заключается в большем количестве аппаратов, меньшей

стоимости исследования и в удобстве использования более долгоживущих изотопов. Однако точности метода не всегда бывает достаточно, особенно, при исследовании лимфаденопатий злокачественной природы. Повысить точность диагностики позволяют новые совмещенные ОФЭКТ/КТ аппараты.

#### 1.3.4.2 Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография также относится к методам радионуклидной диагностики. При ПЭТ используют РФП, меченные позитрон-излучающими короткоживущими изотопами. Их использование имеет два основных преимущества. Во-первых, метка этими изотопами не меняет химических свойств РФП, следовательно, их распределение в организме адекватно отражает функциональное состояние организма. Во-вторых, короткий период полураспада данных изотопов позволяет проводить многократные исследования. Общий для всех радионуклидных методик недостаток – низкая анатомичность изображений. Для его преодоления, как и при ОФЭКТ/КТ был создан совмещенный ПЭТ/КТ сканер.

При методе ПЭТ изотоп излучает позитрон, который после свободного пробега в тканях сталкивается с электроном и аннигилирует. При этом происходит образование двух гамма-квантов, расходящихся под углом около 180 градусов, которые и регистрируются датчиками камеры. Если два детектора одновременно зарегистрируют сигнал, можно утверждать, что точка аннигиляции находится на линии, соединяющей детекторы. Отсечение гамма-квантов, рассеянных при столкновении с ядрами других атомов, а также случайных совпадений, происходит путем задания энергетического и временного окон регистрации [48].

Для диагностики новообразований методом ПЭТ применяется ряд туморотропных РФП, визуализирующих злокачественные опухоли, как очаги

нарушения метаболизма. Позитрон-излучающий РФП 18F-фтордезоксиглюкоза (18-ФДГ) позволяет с высокой чувствительностью выявлять самые разнообразные злокачественные новообразования. Аккумуляция этого индикатора в клетке прямо пропорциональна эффективности функционирования белкового переносчика глюкозы. 18-фтордезоксиглюкоза теряет способность к транспорту через мембрану клетки и остается внутри. Таким образом, ФДГ в отличие от обычной глюкозы, попадая внутрь клетки, реализует феномен «метаболической ловушки». Визуализация опухолей осуществляется за счет повышенной гликолитической активности клеток опухолевой ткани и повышенной активности глюкозных транспортеров на мембранах опухолевых клеток.

Однако, если ФДГ будет дефосфорилирована, то не сможет покинуть клетку. Этот факт согласуется с тем, что наиболее активно пролиферирующие опухолевые клетки имеют низкий уровень глюкозо-6-фосфатазы, а увеличение соотношения гексокиназы и глюкозо-6-фосфатазы может повлечь за собой постепенное накопление 18F-ФДГ-6-фосфата. Эти наблюдения послужили причиной того, что в ряде исследований сканирование проводится в 2 временных интервалах: через 30-60 мин после введения РФП и отсроченное (обычно через 1-3 часа) [88].

Для изучения нарушений углеводного обмена (клеточная энергетика) применяется 18F-фтордезоксиглюкоза (18-ФДГ); клеточного транспорта аминокислот – 11С-метионин; процессов клеточного синтеза белков – 11С-тирозин, 11С-лейцин; скорости клеточной пролиферации – 11С-тимидин (как маркер синтеза ДНК) и 11С-холин (участвующий в биосинтезе клеточной мембраны); синтеза липидов – (11С-ацетат); степени гипоксии опухолевой ткани – 18F-фтормизонидазол. Таким образом, разнообразие существующих РФП позволяет выбрать оптимальный вариант, в зависимости от целей исследования для наиболее адекватной ПЭТ-методики [71].

В структуру ПЭТ центра входят медицинский циклотрон, радиохимическая лаборатория по производству РФП и один или несколько ПЭТ томографов. Однако могут быть отдельно установленные ПЭТ камеры, куда РФП доставляются из других центров.

Перед проведением исследования с ФДГ необходимо произвести подготовку. Пациенты не должны принимать пищу, по крайней мере, за 4 часа до исследования. РФП предпочтительнее вводить в положении лежа, после инфузионной нагрузки. После инъекции пациент должен находиться лежа в тихом помещении 20-40 минут, что необходимо для выравнивания концентрации ФДГ в тканях. Все это время пациент не должен двигаться и разговаривать, чтобы предотвратить накопление ФДГ в мышцах. Перед выполнением исследования пациент должен опорожнить мочевой пузырь. ПЭТ всего тела выполняется от уровня орбит до верхней 1/3 бедер. После реконструкции получается трехмерное изображение. Противопоказания общие с другими радионуклидными исследованиями: общее тяжелое состояние больного, трудности транспортировки в лабораторию, невозможность выдержать время исследования неподвижно[9, 40].

При оценке патологических изменений необходимо знать о физиологическом накоплении ФДГ в миокарде. Очень интенсивное накопление препарата отмечается в чашечно-лоханочной системе почек, мочеточниках, мочевом пузыре, а также в сером веществе головного мозга. Физиологическое накопление РФП может определяться в мышечных органах: кишечнике, глазодвигательных, гортанных мышцах, мышцах дна ротовой полости. Достаточно часто наблюдается накопление препарата в суставах, оно может быть достаточно интенсивным, часто связано с артритами и дегенеративно-дистрофическими изменениями. Часто отмечается достаточно выраженное диффузное накопление препарата в пролиферирующем, активированном красном костном мозге у пациентов после химиотерапии. Физиологическим также можно считать накопление препарата в небольших островках жировой



ткани симметрично в области шеи, плеч и вдоль позвоночника, которые были названы «бурым жиром»[86].

В норме накопление ФДГ в сером веществе головного мозга высокое, что делает крайне затруднительным верификацию горячих очагов на повышенном фоне. Кроме того, захват препарата метастазами при множественном поражении может варьировать у одного и того же пациента и быть повышенным, сниженным или равным нормальной мозговой ткани. Многие исследователи отмечают сложности выявления метастазов в мозг и нередкие случаи диагностических ошибок [48].

При оценке метаболизма оценивают стандартизованный уровень накопления РФП (SUV), который вычисляется путем нормализации концентрации ФДГ к введенной активности на грамм массы тела. С помощью этого показателя можно дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования [1]. Однако абсолютные цифры SUV не всегда являются диагностически уместными. Например, при исследовании лимфом применяется 5-бальная шкала Deauville. Производится следующее ранжирование: 1 балл – нет накопления, 2 балла – накопление в очаге меньше чем в аорте (фоновое накопление), 3 балла – накопление в очаге больше, чем в аорте, но меньше, чем в печени, 4 балла – накопление в очаге умеренно больше чем в печени, 5 баллов – накопление в очаге значительно больше, чем в печени [80]. Эффективность лечения определяют по изменению SUV. Повышение SUV в выявленном очаге более чем на 25% расценивается как прогрессирование заболевания, а снижение на 25%, как положительную динамику [19].

Оценка вовлечения в опухолевый процесс лимфоузлов средостения крайне важна. ПЭТ является информативным методом подтверждения вторичного поражения лимфоузлов средостения. Чувствительность этого метода достигает 89%, специфичность – 92% и точность – 90%. Но такие показатели точности не относятся к диагностике микрометастазов, недоступных, однако, для визуализации и другими лучевыми методиками.

Таким образом, чувствительность ПЭТ возрастает с увеличением размеров лимфатических узлов [81].

При исследовании больных злокачественными лимфомами перед ФДГ-ПЭТ ставятся задачи по определению стадии опухолевого процесса, оценке эффективности лечения. Роль этого метода в диагностике рецидивов обсуждается в связи с высокой лучевой нагрузкой, повышающей риск появления злокачественных новообразований, особенно у молодых пациентов [137], особенно это значимо для женщин моложе 30 лет из-за значительного увеличения риска развития рака молочной железы [75]. При стадировании злокачественной лимфомы специфичность ФДГ-ПЭТ составляет 90%, а чувствительности – 92%. Точность оценки состояния селезенки при первичном стадировании злокачественной лимфомы для ФДГ-ПЭТ составляет около 100%, для КТ только 57% [134]. Контроль ответа на химиотерапию обычно проводится через 2-4 цикла лечения, поскольку пациенты, не вышедшие в ремиссию после шести курсов, как правило, не получают эффекта от стандартных доз и должны либо подвергаться более интенсивному лечению, либо присоединять лучевую терапию [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.].

Таким образом, ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ являются высокоинформативными методами лучевой диагностики, позволяющие за одно исследование получить анатомико-метаболические изображения. По словам R.D. Ganatra, «радионуклидная диагностика – не просто визуализация. Это выявление меняющегося распределение радиоактивного вещества в организме. С течением времени при КТ не меняется плотность, при УЗИ - акустический импеданс, при МРТ - ядерный спин. Получаются красивые изображения – замороженные вазы с цветами, изысканные, но неподвижные ... КТ и МРТ похожи на эскалатор. Он может принять вас достаточно высоко, но не выше. Радионуклидная диагностика не продвигается на эскалаторе. Она поднимается в горы, проделывая свой собственный путь, находит собственные радиофармпрепараты и разрабатывает новые инструменты. Иногда мы двигаемся, иногда дорога

движется, но мы постоянно в движении. Что в будущем?» [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.]. Автор, однако, упускает из виду возможности изменения КТ-плотности, акустического импеданса и спина при введении специальных контрастных веществ, возможности визуализации в реальном времени, а не только изучение «неподвижных» изображений. Но нельзя не согласиться с тем, что лучевая диагностика «постоянно в движении».

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика клинического материала

В работе проанализированы результаты обследования 102 больных, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в клиниках ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 2011 по 2016 года. В исследование были включены больные, у которых при КТ органов грудной клетки был выявлен синдром внутригрудной лимфаденопатии. Пациенты были распределены на три группы.

В первую группу (n=32) вошли больные с лимфомами (лимфомы Ходжкина (n=21) и неходжкинские лимфомы(n=11)). По гистологической классификации среди лимфом Ходжкина преобладали больные с гистологической формой нодулярный склероз (46%), также были больные со смешано-клеточным вариантом (19%) и лимфоидным истощением (6%). Среди больных неходжкинскими лимфомами были пациенты с В-клеточной лимфомой (25%) и с Т-крупноклеточной формой (9%). Среди этих больных у 55% определялись В-симптомы, у 15% – образование размерами более 10см, а у 30% обнаруживалось поражение селезенки. Диагноз лимфом устанавливался на основании данных клинического обследования, компьютерной томографии, ПЭТ/КТ, сцинтиграфии костей скелета, эксцизионной биопсией лимфатического узла с последующим проведением цитологического и иммуногистохимического исследований. Среди 32 пациентов всем была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, 26 – ПЭТ/КТ исследование, а 6 пациентам – сцинтиграфия с цитратом галлия-67.

Во вторую группу были включены больные с метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов (n=40): с метастазами рака легкого (n=29) и метастазами опухолей других локализаций (n=11). Пациенты с раком легкого составили 73% всех больных этой группы. По гистологическому строению у этих пациентов преобладали аденокарцинома (55%) и плоскоклеточный рак легкого (41%), также в 4% случаев определялся крупноклеточный рак легкого. На долю случаев рака толстой кишки пришлось 10%, случаев рака желудка и рака щитовидной железы – по 5%, на долю других опухолей – 7%. Для постановки диагноза у этих пациентов прибегали к стандартным методикам диагностики для соответствующей локализации опухоли. Всем пациентам из этой группы была выполнена компьютерная томография грудной клетки. Всем пациентом не с раком легкого и 12 пациентам с раком легкого была произведена ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. 10 пациентам с раком легкого была выполнена сцинтиграфия с цитратом галлия-68.

Третью группу составили больные с саркоидозом (n=29), среди которых были больные с 1 (n=11) и 2 (n=18) стадиями заболевания, поскольку именно для них и характерно наличие внутригрудной лимфаденопатии. В стандарт диагностики саркоидоза входило клиническое обследование, компьютерной томография органов грудной клетки, спирометрия, туберкулиновые пробы, при наличии показаний – сцинтиграфия с цитратом галлия-67. В нашем исследовании всем больным была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, 20 пациентам – сцинтиграфия с цитратом галлия-67, трем больным – ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. Распределение больных по группам показано на рисунке 2.

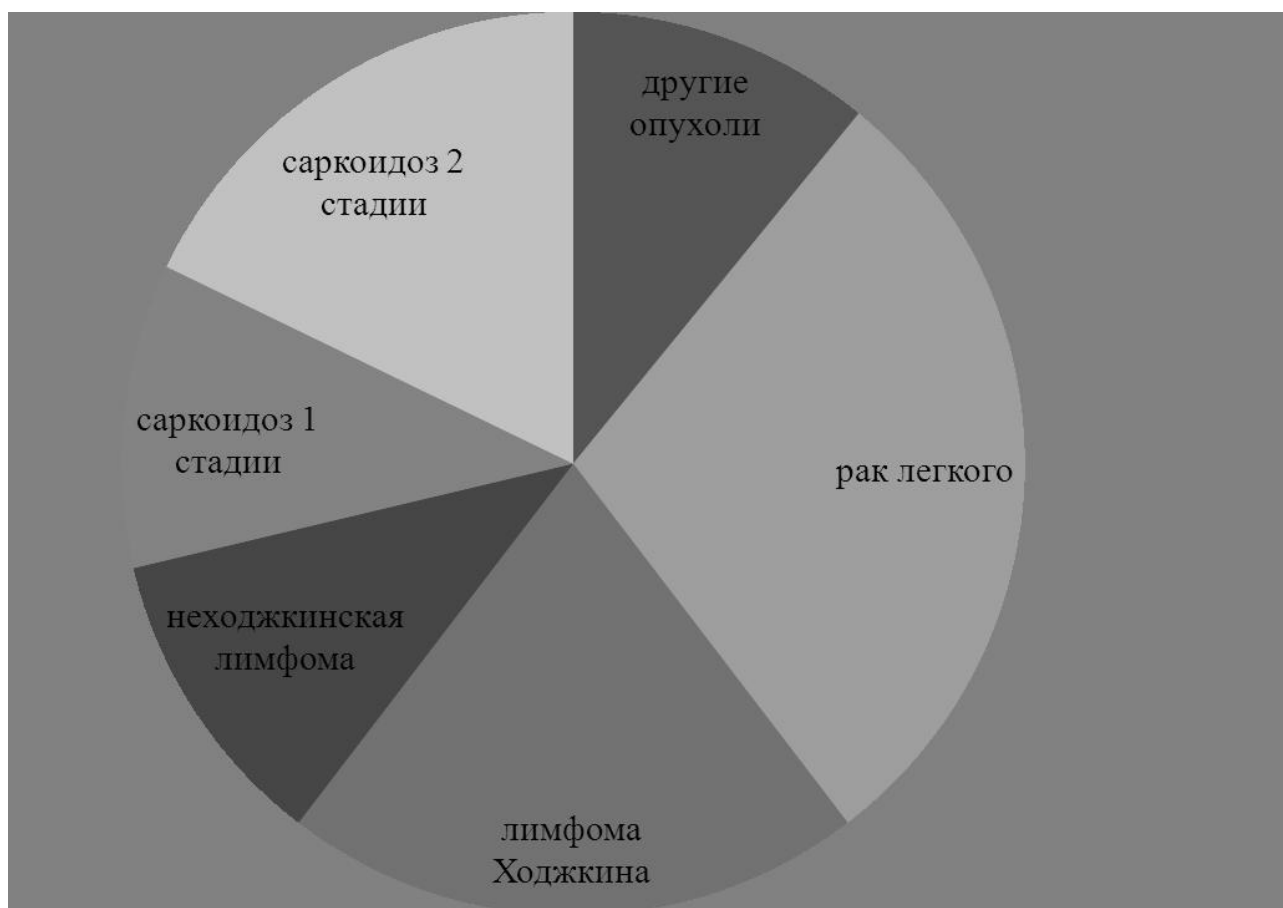


Рисунок 2. – Диаграмма распределения больных по причинам внутригрудной лимфаденопатии

Распределение больных в группах по возрасту отражено в таблице 1. Для проверки однородности больных по возрасту был использован критерий Краскела-Уоллиса, согласно которому группы по возрасту не были однородны ( $p < 0.001$ ) (рисунок 3).

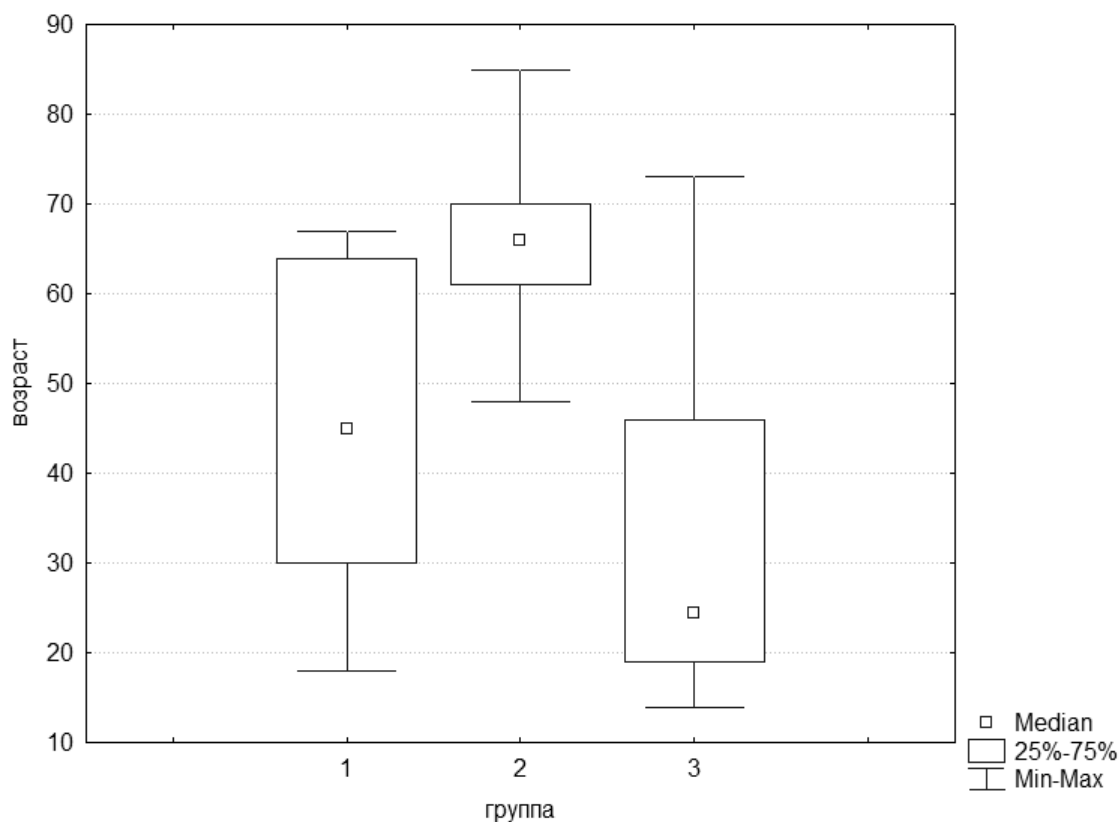


Рисунок 3. – Распределение больных по возрасту. Группа 1 – пациенты с саркоидозом, группа 2 – с метастазами во внутригрудные лимфатические узлы, группа 3 – больные с лимфомами

Таблица 1. – Распределение больных по возрасту

Группы	саркоидоз	метастатическое поражение	лимфомы
Объем выборки	29	41	32
Медиана (лет)	45	66	24,5
Интервал (лет)	18-67	48-85	14-73

Проверка однородности больных по полу осуществлялась по критерию  $\chi^2$  Пирсона с составлением таблицы сопряженности. Пограничное значение коэффициента  $p=0.061$  не позволяет с достоверностью говорить об однородности групп по этому признаку. Распределение больных в группах показано в таблице.2.

Таблица 2. – Распределение больных по полу

Причины лимфаденопатии	Пол		
	Мужчины	Женщины	Всего
Лимфопролиферативные заболевания	10	22	32
Метастатическое поражение	26	15	41
Саркоидоз	14	15	29
Всего	50	52	102

Таким образом, по полу и возрасту группы были разнородные ( $p=0.061$ ).

Для описания групп пациентов составлялись таблицы, в которые заносились пол, возраст, а также характеристика каждой из групп лимфатических узлов в соответствии с классификацией IASLC 2009 года. Среди характеристик были: наличие лимфатического узла, количество лимфатических узлов конкретной группы, их форма, размер, а также образование пакетов и конгломератов лимфатических узлов. Наличие лимфатических узлов, образование пакетов и конгломератов были отнесены к качественным бинарным переменным, которые кодировались, как «0» – отсутствие и «1» – наличие признака. Признаки количество, форма и размер лимфатических узлов были отнесены к порядковым переменным и имели следующую кодировку. Для количества «0» означал отсутствие лимфатических узлов, «1» – один или два лимфатических узла, «2» – три и более лимфатических узла. Для формы «0» – отсутствие лимфатических узлов, «1» – лимфатический узел овальной формы, «2» – лимфоузел округлой формы. Для размера «0» – отсутствие лимфатических узлов, «1» – лимфатический узел размером менее 1 см, «2» – лимфоузел размером более 1 см. Полученные данные описаны в таблице 3.



Таблица 3. – Краткая характеристика данных, использованных в диссертационной работе

Признак		Саркоидоз	Мета-статистическое поражение	Лимфо-пролиферативные заболевания	Всего
Возраст, медиана (интервал)		45 (18-67)	66 (48-85)	24,5(14-73)	57,5(14-85)
Пол, М%/Ж%		32/68	65/35	47/53	50/50
Надключичные лимфоузлы	Наличие, абс,%	11 (58%)	15 (43%)	15 (68%)	41 (57%)
	Кол-во, Медиана (Q25; Q75)	1(0;1)	0(0;1)	1(0;1)	1(0;1)
	Форма, Медиана (Q25; Q75)	1(0;1)	0(0;1)	1(0;2)	1(0;1)
	Размер, Медиана (Q25; Q75)	1(0;1)	0(0;1)	1(0;2)	1(0;2)
	Пакеты, абс, %	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
	Конгломераты, абс, %	0 (0%)	0 (0%)	3 (13%)	3 (3%)
Верхние паратрахеальные лимфоузлы	Наличие, абс, %	18 (95%)	19 (61%)	14 (64%)	51 (71%)
	Кол-во, Медиана (Q25; Q75)	1(1;2)	1(0;1)	1(0;1)	1(0;1)
	Форма, Медиана (Q25; Q75)	1(1;2)	1(0;1)	1(0;2)	1(0;2)
	Размер, Медиана (Q25; Q75)	2(1;2)	0(0;2)	1(0;2)	1(0;2)
	Пакеты, %	5 (26%)	4 (13%)	0 (0%)	9 (13%)
	Конгломераты, абс, %	0 (0%)	1 (3%)	6 (27%)	7 (10%)

Преваскулярные лимфоузлы	Наличие, абс, %	15 (79%)	11 (35%)	14 (68%)	40 (56%)
	Кол-во, Медиана (Q25; Q75)	1(1;2)	0(0;1)	1(0;1)	1(0;1)
	Форма, Медиана (Q25; Q75)	1(1;1)	0(0;1)	1(0;2)	1(0;1)
	Размер, Медиана (Q25; Q75)	1(1;2)	0(0;1)	1(0;2)	1(0;2)
	Пакеты, абс, %	5 (26%)	0 (0%)	1 (4%)	6 (8%)
	Конгломераты, абс, %	0 (0%)	1 (%)	6 (27%)	7 (10%)
Ретротрахеальные лимфоузлы	Наличие, абс, %	7 (37%)	8 (26%)	4 (18%)	19 (26%)
	Кол-во, Медиана (Q25; Q75)	0(0;1)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;1)
	Форма, Медиана (Q25; Q75)	0(0;1)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;1)
	Размер, Медиана (Q25; Q75)	0(0;1)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;1)
	Пакеты, абс, %	4 (21%)	0 (0%)	2 (9%)	6 (8%)
	Конгломераты, абс, %	0 (0%)	2 (6%)	1 (5%)	3 (4%)
Нижние паратрахеальные лимфоузлы	Наличие, абс, %	18 (95%)	26 (84%)	12 (55%)	56 (78%)
	Кол-во, Медиана (Q25; Q75)	1(1;2)	1(0;2)	1(0;1)	1(0;2)
	Форма, Медиана (Q25; Q75)	1(1;2)	2(0;2)	1(0;1)	1(0;2)
	Размер, Медиана (Q25; Q75)	2(2;2)	2(1;2)	1(0;2)	2(1;2)
	Пакеты, абс, %	7 (37%)	5 (16%)	0 (0%)	12 (17%)
	Конгломераты, абс, %	0 (0%)	3 (10%)	4 (18%)	7 (10%)

Субаортальные лимфоузлы	Наличие, абс, %	14 (74%)	13 (42%)	8 (36%)	35 (49%)
	Кол-во, Медиана (Q25; Q75)	1(0;1)	0(0;1)	0(0;1)	0(0;1)
	Форма, Медиана (Q25; Q75)	1(0;1)	0(0;1)	0(0;1)	0(0;1)
	Размер, Медиана (Q25; Q75)	1(0;2)	0(0;2)	0(0;2)	0(0;2)
	Пакеты, абс, %	3 (16%)	1 (3%)	1 (5%)	5 (7%)
	Конгломераты, абс, %	0 (0%)	2 (6%)	2 (13%)	4 (6%)
Парааортальные лимфоузлы	Наличие, абс, %	16 (84%)	10 (32%)	14 (64%)	40 (56%)
	Кол-во, Медиана (Q25; Q75)	1(1;1)	0(0;1)	1(0;1)	1(0;1)
	Форма, Медиана (Q25; Q75)	1(1;2)	0(0;1)	1(0;1)	1(0;1)
	Размер, Медиана (Q25; Q75)	2(1;2)	0(0;1)	1(0;2)	1(0;2)
	Пакеты, абс, %	3 (16%)	1 (3%)	2 (9%)	6 (8%)
	Конгломераты, абс, %	0 (0%)	0 (0%)	5 (23%)	5 (7%)
Бифуркационные лимфоузлы	Наличие, абс, %	17 (89%)	16 (52%)	10 (45%)	43 (60%)
	Кол-во, Медиана (Q25; Q75)	1(1;1)	1(0;1)	0(0;1)	1(0;1)
	Форма, Медиана (Q25; Q75)	1(1;1)	1(0;1)	0(0;1)	1(0;1)
	Размер, Медиана (Q25; Q75)	2(1;2)	1(0;2)	0(0;2)	1(0;2)
	Пакеты, абс, %	4 (21%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (6%)
	Конгломераты, абс, %	0 (0%)	6 (19%)	3 (14%)	9 (13%)

Продолжение таблицы 3

Паразофагаальные лимфоузлы	Наличие, абс, %	7 (37%)	3 (10%)	2 (9%)	12 (17%)
	Кол-во, Медиана (Q25; Q75)	0(0;1)	0(0; 0)	0(0; 0)	0(0; 0)
	Форма, Медиана (Q25; Q75)	0(0;1)	0(0; 0)	0(0; 0)	0(0; 0)
	Размер, Медиана (Q25; Q75)	0(0;1)	0(0; 0)	0(0; 0)	0(0; 0)
	Пакеты, абс, %	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
	Конгломераты, абс, %	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (1%)
Лимфоузлы Легочных связок	Наличие, абс, %	7 (37%)	8 (26%)	4 (18%)	19 (26%)
	Кол-во, Медиана (Q25; Q75)	0(0;1)	0(0; 0)	0(0; 0)	0(0;1)
	Форма, Медиана (Q25; Q75)	0(0;1)	0(0; 0)	0(0; 0)	0(0;1)
	Размер, Медиана (Q25; Q75)	0(0;1)	0(0; 0)	0(0; 0)	0(0;1)
	Пакеты, абс, %	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
	Конгломераты, абс, %	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Бронхопульмональные лимфоузлы	Наличие, абс, %	17 (89%)	20 (65%)	6 (27%)	43 (60%)
	Кол-во, Медиана (Q25; Q75)	2(1;2)	1(0;1)	0(0; 0)	1(0;1)
	Форма, Медиана (Q25; Q75)	1(1;2)	1(0;2)	0(0; 0)	1(0;2)
	Размер, Медиана (Q25; Q75)	2(1;2)	2(0;2)	0(0; 0)	1(0;2)
	Пакеты, абс, %	8 (42%)	3 (10%)	0 (0%)	11 (15%)
	Конгломераты, абс, %	0 (0%)	3 (10%)	1 (5%)	4 (6%)

Такие характеристики лимфатических узлов, как жировая дегенерация и обызвествление, не были включены в исследование из-за их недостаточной встречаемости. Частота встречаемости среди больных представлена в таблице 4.

Таблица 4. – Частота встречаемости обызвествлений лимфатических узлов и их жировой дегенерации у больных из обследованных групп

Группа лимфатических узлов	Жировая дегенерация		Обызвествления	
	абс.ч	%	абс.ч	%
Надключичные	0	0	0	0
Верхние паратрахеальные	1	1	0	0
Превакулярные	0	0	0	0
Ретротрахеальные	1	1	0	0
Нижние паратрахеальные	4	6	1	1
Субаортальные	1	1	0	0
Парааортальные	1	1	0	0
Бифуркационные	0	0	0	0
Параэзофагеальные	0	0	0	0
Легочных связок	0	0	0	0
Бронхопульмональные	3	4	0	0

Плотность лимфатических узлов, выраженная в шкале Хаунсфилда, не измерялась из-за проведения компьютерно-томографических исследований на аппаратах различных моделей с различными калибровочными фантомами.

## 2.2 Методики лучевых исследований

Компьютерная томография органов грудной клетки выполнялась на 4-детекторных аппаратах «Asteon Multi» фирмы «Toshiba» (Япония), «GE Bright Speed Excel» фирмы «GE Hangweti Medical System» (Китай) и «Optima 660» фирмы «GE Medical System» (США). Перед началом сканирования производился опрос пациента о наличии аллергических реакций на йод, а также инструктаж пациента о его поведении во время исследования. Пациенту сообщали, в каком положении он будет находиться, о необходимости задержки дыхания, какие ощущения могут возникнуть при введении контрастного вещества. КТ- исследование без внутривенного контрастирования выполнялось в положении больного лёжа на спине, с заведенными за голову руками, на задержке дыхания. После построения топограммы грудной полости выбирали зону сканирования и уровни аксиальных срезов. Исследование производилось при положении пациента лежа на спине, в каудо-краниальном направлении сканирования при задержанном дыхании на вдохе с коллимацией среза 3 мм. При необходимости выполнялось исследование легких в условиях высокого разрешения с толщиной слоя 1 мм и шагом стола 10 мм. Для анализа изображений использовали легочное электронное окно (уровень/ширина) – 600/1200 HU, мягкотканное электронное окно (уровень/ширина) – 40/350 HU, костное электронное окно +200/2500 HU. Сканирование при КТ-ангиографии проводили в артериальную фазу контрастирования всем пациентам, при необходимости у части пациентов проводилось отсроченное сканирование.

Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с 18-фтордезоксиглюкозой выполнялось на томографе «GE Discovery ST 16» фирмы «GE Medical System» (США). Перед записью на исследование лечащему врачу разъяснялось необходимость подготовки пациента, в особенности нормализации значений глюкозы крови и купирования болевого синдрома. Перед началом исследования производился инструктаж пациента. Пациенту

сообщалось, о длительности исследования и о необходимости лежать неподвижно, как во время подготовительного этапа, так и во время сбора данных. Исследование проводилось натощак при уровне гликемии не более 6,0 мМоль/л. Проводилась инъекция РФП из расчета 220 МБк/м<sup>2</sup> поверхности тела, после которой пациент 1 час помещался в отдельную палату, где находился в покое, в положении лежа с инфузионной нагрузкой 500 мл NaCl. Затем пациент укладывался в томограф с заведенными за голову руками, проводилась КТ с коллимацией среза 1 мм. Сканировалось все тело от орбит до верхней трети бедер. Данное исследование необходимо не только для анатомической локализации получаемых впоследствии участков метаболизма, но и для коррекции ослабления гамма-излучения, которая позволяла повысить точность локализации подобных участков. По окончании КТ автоматически производилось позитронно-эмиссионная томография всего тела. При необходимости исследование дополнялось диагностической КТ или отсроченным ПЭТ сканированием через 120 мин.

Сцинтиграфия и ОФЭКТ с цитратом Ga-67 проводилось по следующей схеме. За 72 часа до сканирования пациенту был введен РФП в дозе 142 МБк. Был выполнен скан всего тела в передней и задней проекции от теменных костей до верхних третей бедер с использованием матрицы размером 64 x 64. На полученных изображениях определялось накопление РФП. Дополнительно для зоны выявленных изменений, то есть для области грудной клетки выполнялась ОФЭКТ с использованием матрицы размером 64 x 64, время регистрации 50 секунд на проекцию. Данные реконструировались в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях. Ввиду низкой анатомической точности получаемых изображений лимфатические узлы грудной клетки приходилось классифицировать более широкими группами, нежели при компьютерной томографии. Так, невозможно было дифференцировать друг от друга паратрахеальные лимфатические узлы, ретротрахеальные и превакулярные. Такие узлы назывались околотрахеальные. Парааортальные и

субаортальные лимфатические узлы были объединены термином околоаортальные. В ряде случаев эти группы лимфатических узлов объединяли термином лимфатические узлы верхнего средостения.

### 2.3 Статистические методы

Статистический анализ данных производился с помощью компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel 2010 и программы IBM SPSS Statistics 19.

В процессе научного исследования применялись следующие методы статистического анализа:

- определение частот, процентных долей встречаемости признаков в группах, а также описание порядковых признаков с помощью медианы и перцентилей;
- определение однородности групп числовых переменных, не имеющих нормального распределения, использовался критерий Краскела-Уоллиса.
- оценка значимости различий частот встречаемости признаков в группах при помощи построения таблиц сопряженности и применения критерия  $\chi^2$  Пирсона;
- оценка значимости различий категориальных переменных в двух группах применялся непараметрический U-критерий Манна – Уитни;
- многофакторный анализ данных на основании обобщенной и линейной модели на основе логистической регрессии.



## ГЛАВА 3. ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ ПРИ САРКОИДОЗЕ

### 3.1 Современное представление о саркоидозе

Саркоидоз – это системное воспалительное заболевание, которое характеризуется образованием во внутригрудных лимфатических узлах, паренхиме легких и других органах эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранулём, активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО-альфа)[67].

Истинная частота саркоидоза в популяции остается неустановленной, статистические сведения позволяют приблизительно обозначить страны, лидирующие по числу заболевших: от 0,2 на 100 тыс. в Португалии, Бразилии, Уругвае до 64 на 100 тыс. в Швеции [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.]. В США частота саркоидоза достигает 81 на 100 тыс., прежде всего, за счет афроамериканцев [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.].

Этиология саркоидоза неизвестна. Существуют различные факторы, которые могут привести к развитию саркоидоза (таблица 5). Повышен риск развития этого заболевания у людей, контактирующих с различными пылями, которые обуславливают специфические формы поражения легких (например, пневмокониозы). Широкую распространенность саркоидоза в Скандинавии объясняют значительным количеством пихтовых лесов в этом регионе. Среди возможных причин саркоидоза выделяют контакт с цирконием, глиноземом, бериллием [90].

Таблица 5. – Факторы, потенциально способствующие развитию саркоидоза  
[Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.]

Группы этиологических факторов	Триггерные факторы
Инфекции	Грибы, простейшие, спирохеты, микобактерии, вирусы гепатита, ВИЧ-инфекция
Опухоли	Карцинома, саркома
Металлы, неорганические и органические соединения	Металлокониозы, гиперчувствительный пневмонит и др.
Иммунные заболевания	Идиопатические заболевания
Васкулиты	Идиопатические заболевания
Лекарства и биодобавки	Препараты интерферона, иммуномодуляторы, местные косметические процедуры (мезотерапия и др.)

Типичное сочетание клинических проявлений и характерной рентгенологической картины в виде двусторонних очагово-интерстициальных изменений в легких, симметричного увеличения лимфатических узлов корней легких позволяет диагностировать саркоидоз органов дыхания в 40–50% случаев. У 5–10% больных изменения в легких на рентгенограммах отсутствуют. КТ – наиболее точный и высокоспецифичный метод диагностики саркоидоза. КТ высокого разрешения позволяет не только выявить очаговую диссеминацию в легких, но и установить типичную для саркоидоза перилимфатическую локализацию очагов. КТ более чувствительна в определении внутригрудной лимфаденопатии.

Из радионуклидных методов исследования при саркоидозе органов дыхания применяют перфузионную пульмоноскintiграфию с  $^{99m}\text{Tc}$ , скintiграфию с цитратом  $^{67}\text{Ga}$ , ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{-F}$ ДГ, которые позволяют

оценить степень нарушения микроциркуляции в легких, уточнить распространенность и активность воспалительного процесса при различном течении саркоидоза органов дыхания [50].

Внутригрудная лимфаденопатия соответствует рентгенологическим критериям I–II стадии саркоидоза и сопровождается системным увеличением всех групп ЛУ центрального средостения и корней легких (или паратрахеальных ЛУ), что проявляется двусторонним расширением тени средостения и корней легких, полициклическостью их контуров. ЛУ имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие четкие контуры без перифокальной инфильтрации и склероза. При значительном увеличении ЛУ, обуславливающим внешнюю компрессию бронхов, в легких могут появиться гиповентиляционные и ателектатические нарушения [132]. (таблица 6).

Таблица 6. – Рентгенологическая классификация внутригрудного саркоидоза (ATS/ERS/WASOG) [102]

Стадия	Рентгенологические признаки
0	Нет изменений
I	Билатеральная внутригрудная лимфаденопатия
II	Билатеральная внутригрудная лимфаденопатия + инфильтраты в легочной паренхиме
III	Инфильтраты в легочной паренхиме без внутригрудной лимфаденопатии
IV	Распространенное поражение легочной паренхимы с фиброзными изменениями

### 3.2 Собственные результаты

Пациентам с саркоидозом выполнялась компьютерная томография, сцинтиграфия с цитратом галлия-67 и ПЭТ/КТ с 18-ФДГ.

В таблицах 7–9 показаны различия между лимфатическими узлами при саркоидозе и при других патологических процессах

Таблица 7. – Количество, форма и размер лимфатических узлов при саркоидозе.

Группа лимфатических узлов	Признак	Не саркоидоз			Саркоидоз			Значимость
		Медиана	Проценты		Медиана	Проценты		
			25	75		25	75	Критерий U Манна-Уитни
Надключичные	кол-во	1	0	1	1	0	1	0,774
	форма	1	0	1	1	0	2	0,832
	размер	1	0	2	1	0	2	0,989
Верхние паратрахеальные	кол-во	1	0	1	1	1	2	0,006
	форма	1	0	1,5	1	1	2	0,027
	размер	1	0	2	2	1	2	0,004
Преваскулярные	кол-во	0	0	1	1	1	2	0,001
	форма	0	0	1	1	1	1	0,099
	размер	0	0	2	1	1	2	0,142
Ретротрахеальные	кол-во	0	0	0	0	0	1	0,164
	форма	0	0	0	0	0	1	0,339
	размер	0	0	0	0	0	2	0,202
Нижние паратрахеальные	кол-во	1	0	1	1	1	2	0,008
	форма	1	0	2	1	1	2	0,288
	размер	2	0	2	2	2	2	0,023

Продолжение таблицы 7

Субаортальные	кол-во	0	0	1	1	0	1	0,014
	форма	0	0	1	1	0	1	0,027
	размер	0	0	2	1	0	2	0,047
Парааортальные	кол-во	0	0	1	1	1	1	0,002
	форма	0	0	1	1	1	2	0,007
	размер	0	0	2	2	1	2	0,005
Бифуркационные	кол-во	0	0	1	1	1	1	>0.001
	форма	0	0	1	1	1	2	0,008
	размер	0	0	2	2	1	2	0,015
Параэзофагеальные	кол-во	0	0	0	0	0	1	0,004
	форма	0	0	0	0	0	1	0,009
	размер	0	0	0	0	0	1	0,008
Легочных связок	кол-во	0	0	0	0	0	1	0,191
	форма	0	0	0	0	0	2	0,223
	размер	0	0	0	0	0	1	0,381
Бронхопульмональные	кол-во	0	0	1	2	1	2	>0.001
	форма	0	0	2	1	1	2	0,026
	размер	0	0	2	2	1	2	0,003

Таблица 8. – Статистически значимые признаки внутригрудной лимфаденопатии при саркоидозе.

Признак	Не саркоидоз	Саркоидоз
Верхние паратрахеальные количество		
Верхние паратрахеальные размер		
Преваскулярные количество		
Нижние паратрахеальные количество		

<p>Парааортальные количество</p>	<p>Парааортальные_количество</p> <p>Среднее = .48 Стандартное отклонение = .578 N = 53</p>	<p>Парааортальные_количество</p> <p>Среднее = 1 Стандартное отклонение = .571 N = 19</p>
<p>Парааортальные размер</p>	<p>Парааортальные_размер</p> <p>Среднее = .72 Стандартное отклонение = .883 N = 53</p>	<p>Парааортальные_размер</p> <p>Среднее = 1.37 Стандартное отклонение = .761 N = 19</p>
<p>Бифуркационные количество</p>	<p>Бифуркационные_количество</p> <p>Среднее = .48 Стандартное отклонение = .565 N = 53</p>	<p>Бифуркационные_количество</p> <p>Среднее = 1.11 Стандартное отклонение = .561 N = 19</p>
<p>Бифуркационные форма</p>	<p>Бифуркационные_форма</p> <p>Среднее = .58 Стандартное отклонение = .758 N = 53</p>	<p>Бифуркационные_форма</p> <p>Среднее = 1.16 Стандартное отклонение = .802 N = 19</p>

<p>Паразофагеальные количество</p>	<p>Паразофагальные_количество</p> <p>Среднее = ,08 Стандартное отклонение = ,265 N = 53</p>	<p>Паразофагальные_количество</p> <p>Среднее = ,47 Стандартное отклонение = ,893 N = 19</p>
<p>Паразофагеальные форма</p>	<p>Паразофагальные_форма</p> <p>Среднее = ,15 Стандартное отклонение = ,486 N = 53</p>	<p>Паразофагальные_форма</p> <p>Среднее = ,47 Стандартное отклонение = ,893 N = 19</p>
<p>Паразофагеальные размер</p>	<p>Паразофагальные_размер</p> <p>Среднее = ,13 Стандартное отклонение = ,44 N = 53</p>	<p>Паразофагальные_размер</p> <p>Среднее = ,42 Стандартное отклонение = ,893 N = 19</p>
<p>Бронхопульмональные количество</p>	<p>Бронхопульмональные_количество</p> <p>Среднее = ,64 Стандартное отклонение = ,736 N = 53</p>	<p>Бронхопульмональные_количество</p> <p>Среднее = 1,42 Стандартное отклонение = ,892 N = 19</p>



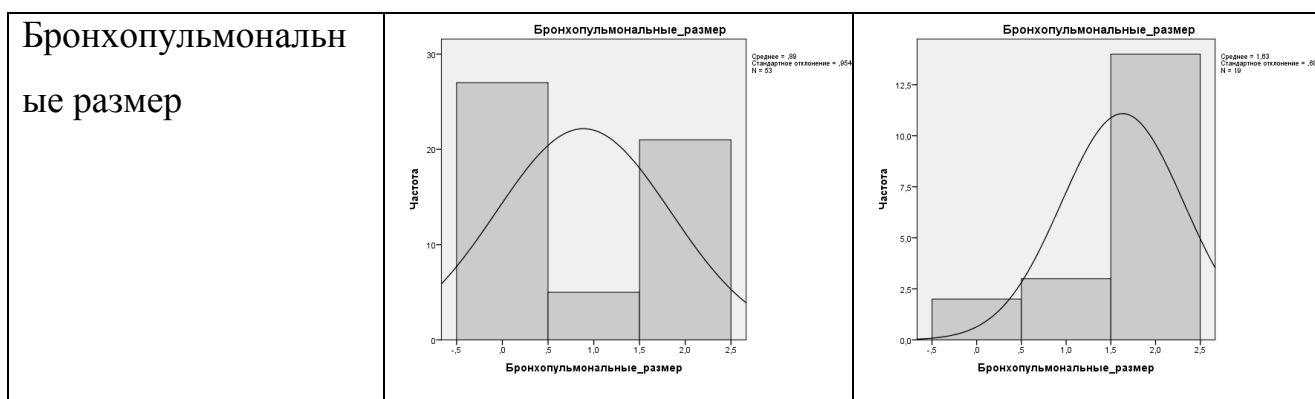


Таблица 9. – Частота встречаемости отдельных признаков при саркоидозе.

Группа лимфатических узлов	Признак			Заболевания		Значимость
	Название	Наличие признака	Частота встречаемости	Не саркоидоз	Саркоидоз	
Надключичные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	23	8	0.922
			Частота, %	43,4%	42,1%	
		Есть	Частота, абс	30	11	
			Частота, %	56,6%	57,9%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	52	19	0.547
			Частота, %	98,1%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	1	0	
			Частота, %	1,9%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	50	19	0.289
			Частота, %	94,3%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	3	0	
			Частота, %	5,7%	,0%	

Верхние парагортальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	20	1	0.008
			Частота, %	37,7%	5,3%	
		Есть	Частота, абс	33	18	
			Частота, %	62,3%	94,7%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	49	14	0.034
			Частота, %	92,5%	73,7%	
		Есть	Частота, абс	4	5	
			Частота, %	7,5%	26,3%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	46	19	0.095
			Частота, %	86,8%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	7	0	
			Частота, %	13,2%	,0%	
Преваскулярные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	28	4	0.017
			Частота, %	52,8%	21,1%	
		Есть	Частота, абс	25	15	
			Частота, %	47,2%	78,9%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	52	14	<0,001
			Частота, %	98,1%	73,7%	
		Есть	Частота, абс	1	5	
			Частота, %	1,9%	26,3%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	46	19	0.095
			Частота, %	86,8%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	7	0	
			Частота, %	13,2%	,0%	

Ретротрахеальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	41	12	0.228
			Частота, %	77,4%	63,2%	
		Есть	Частота, абс	12	7	
			Частота, %	22,6%	36,8%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	51	15	0.019
			Частота, %	96,2%	78,9%	
		Есть	Частота, абс	2	4	
			Частота, %	3,8%	21,1%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	50	19	0.289
			Частота, %	94,3%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	3	0	
			Частота, %	5,7%	,0%	
Нижние паратрахеальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	15	1	0.038
			Частота, %	28,3%	5,3%	
		Есть	Частота, абс	38	18	
			Частота, %	71,7%	94,7%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	48	12	0.006
			Частота, %	90,6%	63,2%	
		Есть	Частота, абс	5	7	
			Частота, %	9,4%	36,8%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	46	19	0.095
			Частота, %	86,8%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	7	0	
			Частота, %	13,2%	,0%	

Субаортальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	32	5	0.011
			Частота, %	60,4%	26,3%	
		Есть	Частота, абс	21	14	
			Частота, %	39,6%	73,7%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	51	16	0.077
			Частота, %	96,2%	84,2%	
		Есть	Частота, абс	2	3	
			Частота, %	3,8%	15,8%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	49	19	0.218
			Частота, %	92,5%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	4	0	
			Частота, %	7,5%	,0%	
Парааортальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	29	3	0.003
			Частота, %	54,7%	15,8%	
		Есть	Частота, абс	24	16	
			Частота, %	45,3%	84,2%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	50	16	0.171
			Частота, %	94,3%	84,2%	
		Есть	Частота, абс	3	3	
			Частота, %	5,7%	15,8%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	48	19	0.165
			Частота, %	90,6%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	5	0	
			Частота, %	9,4%	,0%	

Бифуркационные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	27	2	0.002
			Частота, %	50,9%	10,5%	
		Есть	Частота, абс	26	17	
			Частота, %	49,1%	89,5%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	53	15	<0,001
			Частота, %	100,0%	78,9%	
		Есть	Частота, абс	0	4	
			Частота, %	,0%	21,1%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	44	19	0.055
			Частота, %	83,0%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	9	0	
			Частота, %	17,0%	,0%	
Паразофагеальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	48	12	0.006
			Частота, %	90,6%	63,2%	
		Есть	Частота, абс	5	7	
			Частота, %	9,4%	36,8%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	53	18	0.093
			Частота, %	100,0%	94,7%	
		Есть	Частота, абс	0	1	
			Частота, %	,0%	5,3%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	52	19	0.547
			Частота, %	98,1%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	1	0	
			Частота, %	1,9%	,0%	

Легочных связок	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	41	12	0.228
			Частота, %	77,4%	63,2%	
		Есть	Частота, абс	12	7	
			Частота, %	22,6%	36,8%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	52	19	0.547
			Частота, %	98,1%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	1	0	
			Частота, %	1,9%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	53	19	
			Частота, %	100,0%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	0	0	
			Частота, %	,0%	,0%	
Бронхопупульмональные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	27	2	0.002
			Частота, %	50,9%	10,5%	
		Есть	Частота, абс	26	17	
			Частота, %	49,1%	89,5%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	50	11	<0,001
			Частота, %	94,3%	57,9%	
		Есть	Частота, абс	3	8	
			Частота, %	5,7%	42,1%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	49	19	0.219
			Частота, %	92,5%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	4	0	
			Частота, %	7,5%	,0%	

Из представленных данных следует, что при компьютерной томографии для лимфаденопатии у больных саркоидозом было характерно наличие:

- единичных и множественных лимфатических узлов верхней паратрахеальной группы размером более 1 см;
- множественных лимфатических узлов превазкулярной группы, а также пакетов лимфатических узлов этой группы;
- множественных лимфатических узлов нижней паратрахеальной группы, а также пакетов лимфатических узлов этой группы;
- единичных лимфатических узлов парааортальной группы, размером более 1 см;
- бифуркационных единичных, овальной формы лимфатических узлов бифуркационной формы, а также пакеты лимфатических узлов этой группы;
- множественных овальных или округлых лимфатических узлов параэзофагеальной группы;
- наличие множественных, размером более 1 см лимфатических узлов бронхопульмональной группы.

В качестве дополнительных признаков при компьютерной томографии выявлялись перелимфатически расположенные очаги в 62% (у больных с саркоидозом 2 стадии), шейные лимфатические узлы в 15% случаев.

При сцинтиграфии с цитратом галлия-67 у пациентов с саркоидозом определялось очаговое накопление РФП в проекции околотрахеальных лимфатических узлов в 80% случаев, в бифуркационных – в 80%, околоаортальных – 40%, бронхопульмональных с обеих сторон – 70%, в легких – в 30%. Физиологическое накопления в железах наблюдалось в 90% случаев, в печени – в 100%. В кишечнике препарат накапливался в 60% случаев. Таким образом, этот метод достоверно определял активность процесса, а также

помогал в определении стадии заболевания по наличию накопления РФП в паренхиме легких.

При проведении ПЭТ/КТ с 18-ФДГ у всех больных саркоидозом 1 и 2 стадии определялось очаговое накопление РФП во внутригрудных лимфатических узлах. Определялся коэффициент SUV, в пользу активности процесса говорило его значение более 2,5. У всех больных был диагностирован активная фаза саркоидоза. Точные значения коэффициента представлены в таб. 10. У больных саркоидозом 2 стадии определялось диффузное накопление РФП в паренхиме легких.

Таблица 10. – Значение коэффициента SUV во внутригрудных лимфатических узлах у больных саркоидозом.

Группа лимфатических узлов	Среднее	Стд. отклонение
Надключичные	7,5	4,4
Верхние паратрахеальные	11,6	7,2
Преваскулярные	12,4	
Ретротрахеальные	10,6	
Нижние паратрахеальные	14,7	5,1
Субаортальные	9,7	3,5
Парааортальные	15,1	3,7
Бифуркационные	14,1	9,5
Параэзофагеальные		
Легочных связок	16,4	
Бронхопульмональные	13,6	6,1



### Клинические примеры

Пациент К., 43 лет, и/б 22817/A16, поступил в стационар дневного пребывания ПСПбГМУ с жалобами на одышку при подъеме по лестнице, ощущение нехватки воздуха, малопродуктивный кашель. Пациенту была выполнена видеоторакоскопия с биопсией лимфатического узла, по данным которой был установлен диагноз саркоидоз. Было выполнено КТ органов грудной клетки, где отмечалась перелимфатическая диссеминации в легочной ткани, утолщение центрального и периферического интерстиция. Определялись множественные, диаметром до 10 мм лимфатические узлы верхней и нижней паратрахеальной групп, единичные лимфатические узлы парааортальной группы диаметром до 11 мм (рисунок 4).



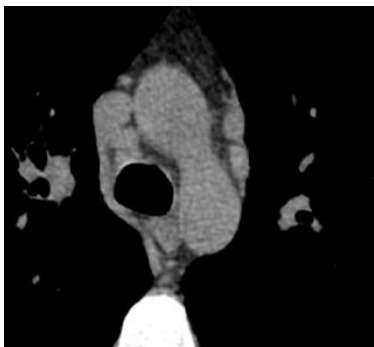
А



б

в

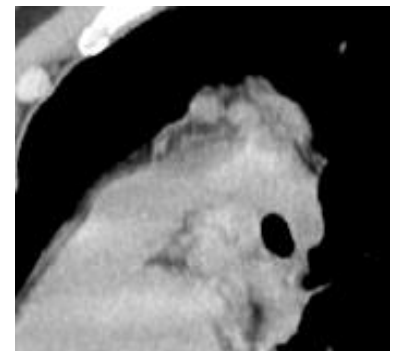
г



д



е



ж

Рисунок 4.— Пациент К., 43 года. Саркоидоз 2 ст. КТ органов грудной клетки. Перилимфатическая диссеминация при ВРКТ (а), множественные верхние паратрахеальные лимфатические узлы (б-г), единичные лимфатические узлы парааортальной группы (д-ж)

Пациент Б., 26 лет, и/б 28704/A16 поступил в клинику пульмонологии ПСПбГМУ с жалобами на кашель со скудным количеством слизистой мокроты. В марте 2016 года во время прохождения планового медицинского обследования в поликлинике была выполнена флюорография. Было выявлено расширение тени средостения, увеличение размеров тени корня. По результатам фибробронхоскопии с биопсией лимфатических узлов был установлен диагноз саркоидоз. При КТ органов грудной клетки определялись субплевральные очаги. В средостении определялись увеличенные лимфатические узлы паратрахеальной, парааортальной, бифуркационной, обеих бронхопульмональных групп, а также пакет лимфатических узлов превазкулярной группы (рисунок 5).

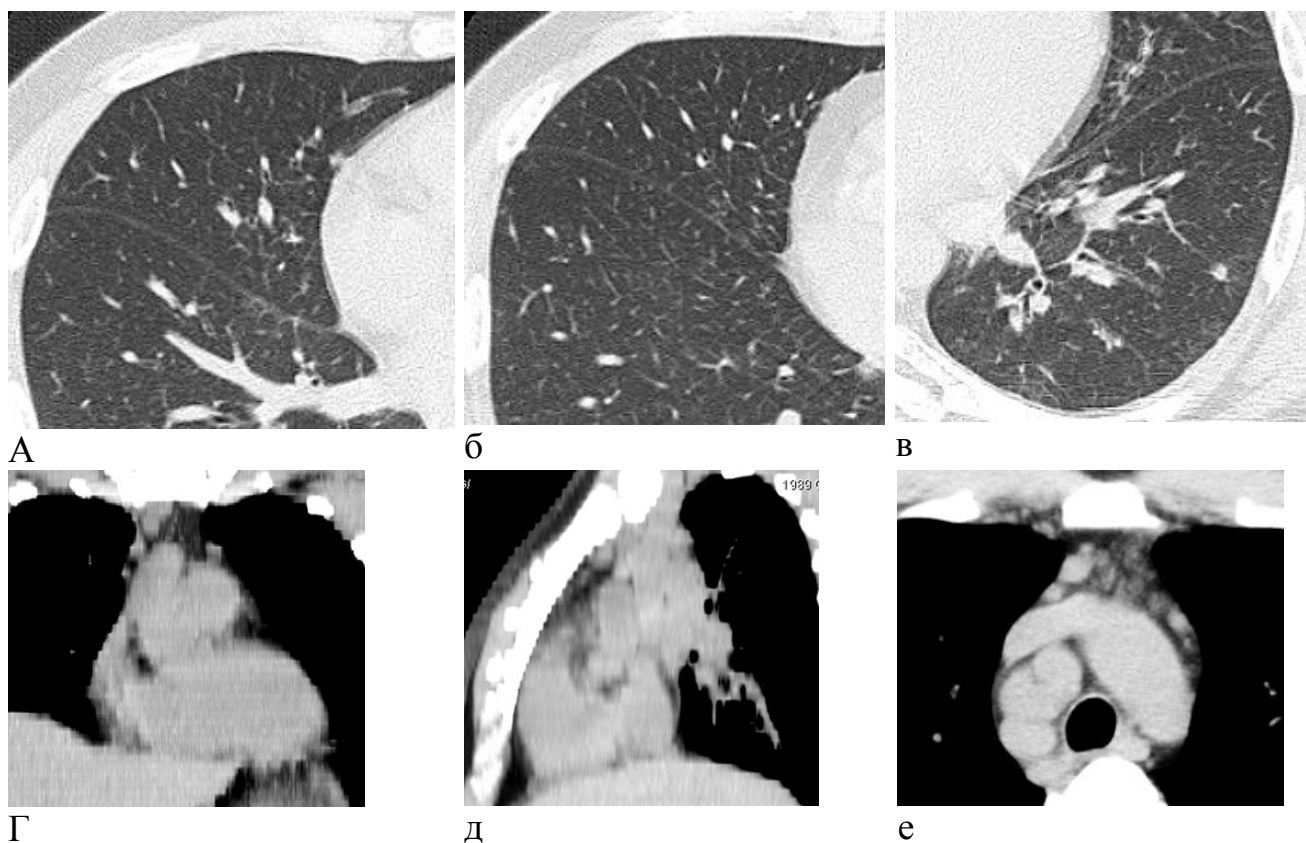


Рисунок 5. –Пациент Б., 26 лет. Саркоидоз 2 ст. КТ органов грудной клетки. Перилимфатическая диссеминация при ВРКТ (а-в), пакет лимфоузлов превазкулярной группы (г-е)

У пациентки К., 67 лет, и/б 22817/A16 в 2002 г. при плановом прохождении ФЛГ было выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Пациентка обследовалась в ГБ №2, диагностирован саркоидоз легких. Получала курс терапии ГКС, курсы плазмафереза. Поступила на отделение пульмонологии ПСПбГМУ для коррекции лечения. При компьютерной томографии органов грудной клетки очаговых изменений не определялось. Определяются множественные увеличенные внутригрудные лимфатические узлы субаортальной группы, верхней паратрахеальной группы, нижней паратрахеальной группы (образуют пакет), парааортальной группы, превазкулярной группы, бифуркационной группы (образуют пакет), обеих бронхопульмональных групп, легочной связки, паразофагеальной группы (рисунок 6).

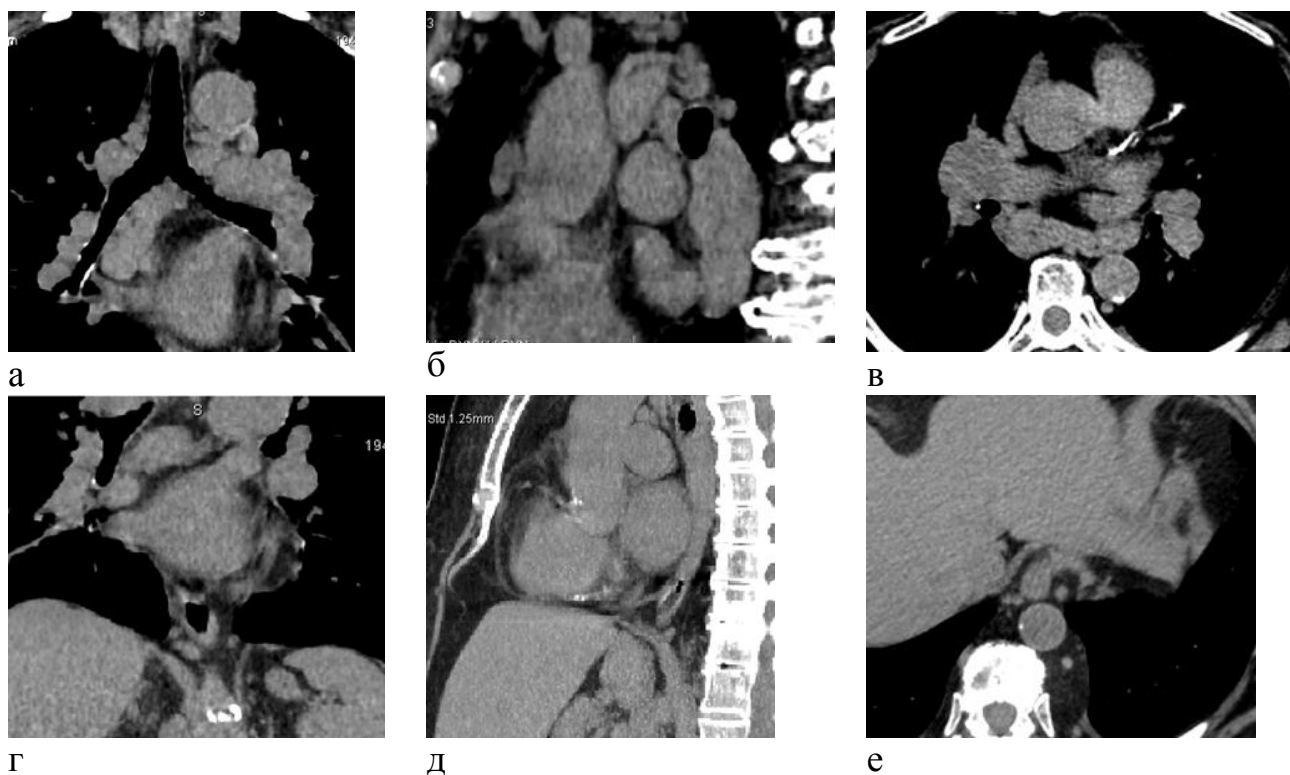


Рисунок 6.— Пациентка К., 67 лет. Саркоидоз 1 ст. КТ органов грудной клетки. Пакет лимфоузлов бифуркационной группы (а-в), лимфатические узлы паразофагеальной группы (г-е)

У пациентки Г., 65 лет, и/б 3811/А12 в 2007 году при прохождении ФЛГ была выявлена двусторонняя прикорневая лимфаденопатия. Пациентка проходила обследование и лечение в ГБ №2, где был верифицирован диагноз саркоидоз и проведен курс плазмафереза. Поступила на отделение пульмонологии ПСПбГМУ для коррекции лечения. При компьютерной томографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не определяется. Определяются лимфатические узлы нижней паратрахеальной группы, парааортальной группы. При ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ выявлены очаги гиперметаболизма в проекции лимфатических узлов средостения (трахеобронхиальные, парааортальные, бронхопульмональные с обеих сторон) с интенсивностью метаболизма SUVmax до 8,9. При сцинтиграфии с цитратом галлия-67 определяется гиперфиксация РФП в проекции лимфатических узлов средостения (трахеобронхиальные, парааортальные, бронхопульмональные с обеих сторон) (рисунок 7).

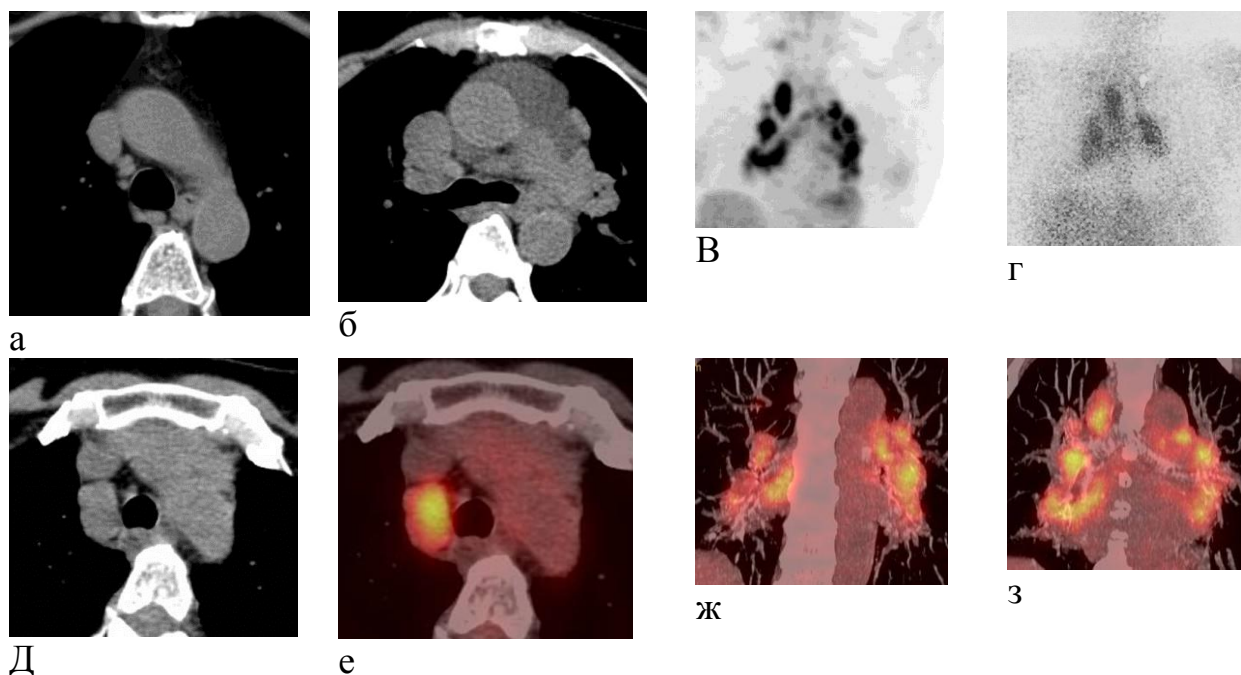


Рисунок 7. – Пациентка Г., 65 лет. Саркоидоз 1 ст. КТ органов грудной клетки. Лимфатические узлы нижней паратрахеальной и субаортальной групп (а-б). ПЭТ с 18-ФДГ и сцинтиграфия цитратом галлия-67. Очаги гиперметаболизма в проекции лимфатических узлов нижней паратрахеальной, субаортальной и бронхопульмональных групп с обеих сторон ПЭТ/КТ (в-г). КТ и ПЭТ/КТ. Увеличенный лимфатический узел нижней паратрахеальной группы с очаговым гиперметаболизмом РФП (д-е). Совмещенное ПЭТ/КТ изображение. Определяются множественные увеличенные лимфатические узлы обеих бронхопульмональных, нижней паратрахеальной и субаортальной групп с очаговым гиперметаболизмом РФП в них (ж-з)

По данным сцинтиграфии с цитратом галлия-67 и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ можно констатировать о практически одинаковой чувствительности этих методик у данной пациентки, поскольку для определения активности саркоидоза достаточно констатации факта наличия гиперметаболизма РФП без уточнения численного его значения.

## ГЛАВА 4. ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ ПРИ ЛИМФОМАХ

### 4.1 Современное представление о лимфоме

Общие принципы диагностики лимфом. До биопсии лимфоузла необходимо выполнять общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, чтобы исключить необходимость выполнения биопсии у больных хроническим лимфолейкозом, острыми лейкозами или при лимфоцитозе неопухолевой этиологии. Диагноз опухоли устанавливают на основании морфологического исследования биопсийного или операционного материала. Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Определение стадии у больных лимфомами осуществляется на основании классификации Ann Arbor (таблица 11) с помощью методов лучевой диагностики: КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза; сцинтиграфия костей скелета; МРТ головного мозга; ПЭТ/КТ всего тела [3].

Таблица 11. – Классификация лимфом Ann Arbor

Стадия I	Вовлечение одного лимфатического узла или лимфоидной структуры (например, селезенка, тимус, кольцо Пирогова-Вальдейера).
Стадия II	Вовлечение двух или более лимфатических узлов областей на одной стороне диафрагмы.
Стадия III	Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы.
Стадия IV	Вовлечение экстранодальных органов.

Вовлечение экстранодальных органов, кроме обозначенных, как «E» (локализованное околоузловое поражение) и «S» (поражение селезенки).

Каждая стадия подразделяется на А (отсутствие) и Б (наличие) симптомов, к которым относятся: необъяснимая потеря массы тела более чем на 10% за 6 месяцев, подъемы температуры выше 38°C, ночные поты.

Лимфома Ходжкина – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. Название «лимфома Ходжкина» дано в честь Томаса Ходжкина, опубликовавшего в 1832 году работу, в которой он описал результаты вскрытия 7 пациентов, с генерализованной лимфаденопатией и спленомегалией. Ходжкин предположил возможность первичного поражения лимфоузлов [117]. В настоящее время термин «клетка Ходжкина» применяется для описания одноядерных клеток, а название «клетка Рид-Штейнберга» – для обозначения многоядерных. Названия клеток даны по именам учёных, сделавших огромный вклад в изучение этого заболевания [109].

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,1 случая на 100 тысяч населения в год (3149 впервые диагностированных больных), 2,2 – в странах Европейского союза и 2,8 – в США. Смертность достигает 0,74 случаев на 100 тысяч населения в год в России и 0,7 – в Европейском союзе. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России преобладают женщины.

Выделяют классическую лимфому Ходжкина и нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием (таблица 12).

Таблица 12. – Морфологическая классификация лимфомы Ходжкина ВОЗ, 2008 г.

Лимфома Ходжкина	Варианты
Классическая	нодулярный склероз
	смешанно-клеточный
	богатый лимфоцитами
	лимфоидное истощение
Нодулярное лимфоидное преобладание	



#### 4.2 Собственные результаты

Пациентам с лимфомами выполнялась компьютерная томография, сцинтиграфия с цитратом галлия-67 и ПЭТ/КТ с 18-ФДГ.

В таблицах 13 – 15 показаны различия между лимфатическими узлами при лимфопролиферативных заболеваниях и при других патологических процессах

Таблица 13. –Количество, форма и размер лимфатических узлов у больных лимфопролиферативными заболеваниями

Группа лимфатических узлов	Признак	Не лимфомы			Лимфомы			Значимость
		Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
			25	75		25	75	Критерий U Манна-Уитни
Надключичные	количество	1	0	1	1	0	1	
	форма	1	0	1	1	0	2	0.169
	размер	1	0	1	1	0	2	0.060
Верхние паратрахеальн.	количество	1	0	1,25	1	0	1	0.374
	форма	1	0	2	1	0	2	0.809
	размер	1	0	2	1	0	2	0.359
Преваскулярные	количество	1	0	1,25	1	0	1	0.926
	форма	1	0	1	1	0	2	0.226
	размер	1	0	2	1	0	2	0.303
Ретротрахеальные	количество	0	0	1	0	0	0	0.271
	форма	0	0	1	0	0	0	0.313
	размер	0	0	1	0	0	0	0.338
Нижние паратрахеальн.	количество	1	1	2	1	0	1	0.001
	форма	1	1	2	1	0	1,25	0.015
	размер	2	1	2	1,5	0	2	0.077
Субаортальные	количество	1	0	1	0	0	1	0.172
	форма	1	0	1	0	0	1	0.313
	размер	1	0	2	0	0	2	0.377
Парааортальные	количество	1	0	1	1	0	1	0.345
	форма	1	0	1	1	0	1	0.607
	размер	1	0	2	1	0	2	0.318
Бифуркационные	количество	1	0	1	0	0	1	0.065
	форма	1	0	1,25	0	0	1	0.065
	размер	2	0	2	0	0	2	0.136

Паразофа- геальные	количество	0	0	0	0	0	0	0.241
	форма	0	0	0	0	0	0	0.318
	размер	0	0	0	0	0	0	0.282
Легочных связок	количество	0	0	1	0	0	0	0.222
	форма	0	0	1	0	0	0	0.254
	размер	0	0	1	0	0	0	0.406
Бронхопуль- мональные	количество	1	0	2	0	0	1	<0.001
	форма	1	0	2	0	0	1.25	0.003
	размер	2	0	2	0	0	1	<0.001

Таблица 14. – Статистически значимые признаки внутригрудной лимфаденопатии при лимфопролиферативными заболеваниями.

Признак	Не лимфомы	Лимфомы
Нижние паратрахеальные количество		
Нижние паратрахеальные форма		

<p>Бронхопульмо- нальные количество</p>	<p>Бронхопульмональные_количество</p> <p>Среднее = 1,1 Стандартное отклонение = ,799 N = 50</p>	<p>Бронхопульмональные_количество</p> <p>Среднее = ,27 Стандартное отклонение = ,450 N = 22</p>
<p>Бронхопульмо- нальные форма</p>	<p>Бронхопульмональные_форма</p> <p>Среднее = 1,14 Стандартное отклонение = ,808 N = 50</p>	<p>Бронхопульмональные_форма</p> <p>Среднее = ,5 Стандартное отклонение = ,850 N = 22</p>
<p>Бронхопульмо- нальные размер</p>	<p>Бронхопульмональные_размер</p> <p>Среднее = 1,39 Стандартное отклонение = ,875 N = 50</p>	<p>Бронхопульмональные_размер</p> <p>Среднее = ,45 Стандартное отклонение = ,8 N = 22</p>

Таблица 15. – Частота отдельных признаков внутригрудной лимфаденопатии у больных лимфопролиферативными заболеваниями

Группа лимфатических узлов	Признак			Заболевания		Значимость
	Название	Наличие признака	Частота встречаемости	Не лимфомы	Лимфомы	Критерий Хи-квадрат Пирсона
Надключичные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	24	7	0.201
			Частота, %	48,0%	31,8%	
		Есть	Частота, абс	26	15	
			Частота, %	52,0%	68,2%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	49	22	0.504
			Частота, %	98,0%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	1	0	
			Частота, %	2,0%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	50	19	0.008
			Частота, %	100,0%	86,4%	
		Есть	Частота, абс	0	3	
			Частота, %	,0%	13,6%	

Верхние параграхеальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	13	8	0.373
			Частота, %	26,0%	36,4%	
		Есть	Частота, абс	37	14	
			Частота, %	74,0%	63,6%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	41	22	0.033
			Частота, %	82,0%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	9	0	
			Частота, %	18,0%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	49	16	<0,001
			Частота, %	98,0%	72,7%	
		Есть	Частота, абс	1	6	
			Частота, %	2,0%	27,3%	
Преваскулярные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	24	8	0.360
			Частота, %	48,0%	36,4%	
		Есть	Частота, абс	26	14	
			Частота, %	52,0%	63,6%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	45	21	0,440
			Частота, %	90,0%	95,5%	
		Есть	Частота, абс	5	1	
			Частота, %	10,0%	4,5%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	49	16	<0,001
			Частота, %	98,0%	72,7%	
		Есть	Частота, абс	1	6	
			Частота, %	2,0%	27,3%	

Ретротрахеальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	35	18	0.295
			Частота, %	70,0%	81,8%	
		Есть	Частота, абс	15	4	
			Частота, %	30,0%	18,2%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	46	20	0.887
			Частота, %	92,0%	90,9%	
		Есть	Частота, абс	4	2	
			Частота, %	8,0%	9,1%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	48	21	0.915
			Частота, %	96,0%	95,5%	
		Есть	Частота, абс	2	1	
			Частота, %	4,0%	4,5%	
Нижние паратрахеальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	6	10	0.002
			Частота, %	12,0%	45,5%	
		Есть	Частота, абс	44	12	
			Частота, %	88,0%	54,5%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	38	22	0.011
			Частота, %	76,0%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	12	0	
			Частота, %	24,0%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	47	18	0.108
			Частота, %	94,0%	81,8%	
		Есть	Частота, абс	3	4	
			Частота, %	6,0%	18,2%	

Субаортальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	23	14	0.168
			Частота, %	46,0%	63,6%	
		Есть	Частота, абс	27	8	
			Частота, %	54,0%	36,4%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	46	21	0.595
			Частота, %	92,0%	95,5%	
		Есть	Частота, абс	4	1	
			Частота, %	8,0%	4,5%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	48	20	0.385
			Частота, %	96,0%	90,9%	
		Есть	Частота, абс	2	2	
			Частота, %	4,0%	9,1%	
Парааортальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	24	8	0,360
			Частота, %	48,0%	36,4%	
		Есть	Частота, абс	26	14	
			Частота, %	52,0%	63,6%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	46	20	0.877
			Частота, %	92,0%	90,9%	
		Есть	Частота, абс	4	2	
			Частота, %	8,0%	9,1%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	50	17	<0,001
			Частота, %	100,0%	77,3%	
		Есть	Частота, абс	0	5	
			Частота, %	,0%	22,7%	

Бифуркационные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	17	12	0.102
			Частота, %	34,0%	54,5%	
		Есть	Частота, абс	33	10	
			Частота, %	66,0%	45,5%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	46	22	0,172
			Частота, %	92,0%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	4	0	
			Частота, %	8,0%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	44	19	0.847
			Частота, %	88,0%	86,4%	
		Есть	Частота, абс	6	3	
			Частота, %	12,0%	13,6%	
Паразофагеальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	40	20	0.256
			Частота, %	80,0%	90,9%	
		Есть	Частота, абс	10	2	
			Частота, %	20,0%	9,1%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	49	22	0.504
			Частота, %	98,0%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	1	0	
			Частота, %	2,0%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	50	21	0.129
			Частота, %	100,0%	95,5%	
		Есть	Частота, абс	0	1	
			Частота, %	,0%	4,5%	



Легочных связок	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	35	18	0.295
			Частота, %	70,0%	81,8%	
		Есть	Частота, абс	15	4	
			Частота, %	30,0%	18,2%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	49	22	0.504
			Частота, %	98,0%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	1	0	
			Частота, %	2,0%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	50	22	Конгло- мераты этой группы не выявля- лись
			Частота, %	100,0%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	0	0	
			Частота, %	,0%	,0%	
Бронхопупльмональные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	13	16	<0,001
			Частота, %	26,0%	72,7%	
		Есть	Частота, абс	37	6	
			Частота, %	74,0%	27,3%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	39	22	0,017
			Частота, %	78,0%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	11	0	
			Частота, %	22,0%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	47	21	0.804
			Частота, %	94,0%	95,5%	
		Есть	Частота, абс	3	1	
			Частота, %	6,0%	4,5%	

Из представленных данных следует, что при компьютерной томографии для лимфаденопатии у больных лимфопролиферативными заболеваниями было характерно:

- образование конгломератов надключичных, верхних паратрахеальных, превазкулярных и парааортальных групп лимфатических узлов;
- отсутствие поражения нижних паратрахеальных лимфатических узлов, а при визуализации лимфоузлов этой группы, они были преимущественно немногочисленные и овальной формы;
- отсутствие поражения лимфатических узлов бронхопульмональной группы, а при визуализации, они определялись округлой формы и немногочисленные.

В качестве дополнительных признаков при компьютерной томографии выявлялись инфильтративные изменения у 9,7% больных, гидроторакс – у 4,8%.

При сцинтиграфии с цитратом галлия-67 у пациентов определялось очаговое накопление РФП в проекции околотрахеальных лимфатических узлов в 33% случаев, в бифуркационных – в 17%, околоаортальных – 33%, верхнего средостения – 50%, в селезенке – в 17%. Физиологическое накопления в железах и в печени встречалось у 83% пациентов. В кишечнике препарат накапливался в 50% случаев. Из представленных данных видно, что метод имеет существенный недостаток: невозможность точной локализации очага поражения, следовательно, невозможность дифференциации 1 и 2 стадии заболевания. Еще к недостаткам методики следует отнести невозможность стадирования заболевания по шкале Девилль, а также недостаточную чувствительность методики.

При проведении ПЭТ/КТ с 18-ФДГ у больных лимфопролиферативными заболеваниями определялось очаговое накопление РФП в лимфатических узлах средостения. Обнаруженные изменения стадировались по шкале Девилль. Для этого коэффициент SUV сравнивался со значением этого коэффициента в пуле

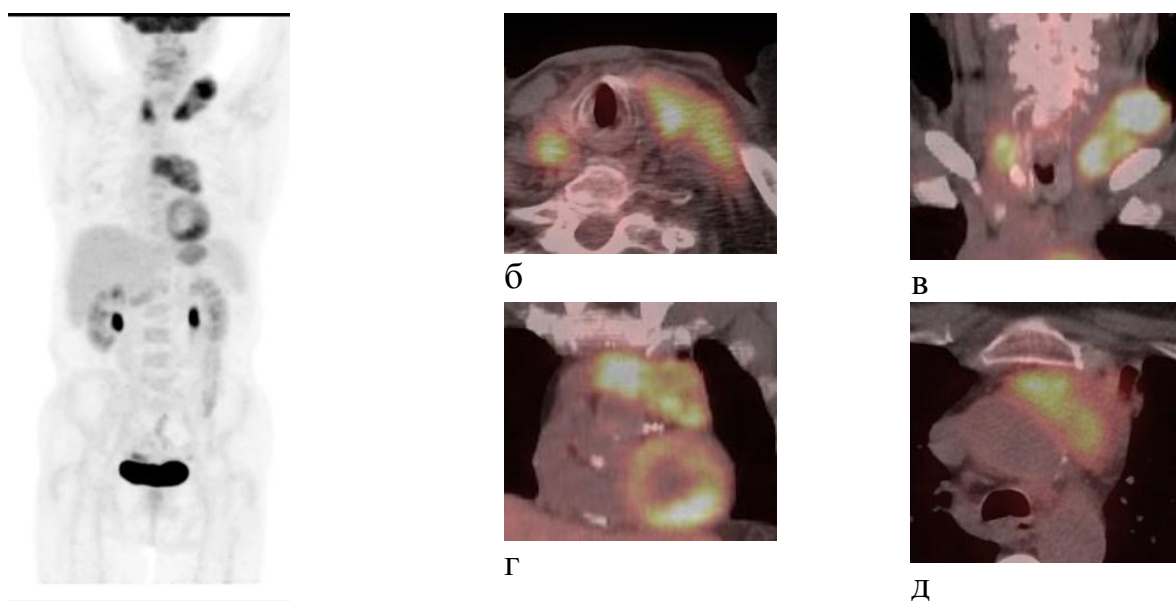
аорты и с метаболизмом в печени. Если SUV в зоне интереса был меньше, чем в печени, то диагностировалась 1 или 2 стадия, а при значениях больше, или равных метаболизму в печени, диагностировалась 3, 4 или 5 стадия. ПЭТ-негативными стадиями считались 1 или 2, ПЭТ-позитивными – 3, 4 или 5. У 28% пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями определялась 1 или 2 стадия, у 72 – 3, 4 или 5. Средние значения коэффициента представлены в таб. 16. У 16% пациентов также определялись очаги гиперметаболизма в лимфатических узлах брюшной полости, у 16% – в паховых лимфатических узлах, у 26% – в шейных, у 21% – в подмышечных, у 16% – в поднижнечелюстных. У 5% пациентов определялось поражение печени, у 11% – селезенки.

Таблица 16. – Средние значения коэффициента SUV во внутригрудных лимфатических узлах у больных лимфопролиферативными заболеваниями

Группа лимфатических узлов	Среднее	Стд. отклонение
Надключичные	6,5	5,8
Верхние паратрахеальные	4,9	5,1
Преваскулярные	7,9	6,7
Ретротрахеальные	4,8	3,4
Нижние паратрахеальные	9,4	8,1
Субаортальные	9,8	12,5
Парааортальные	5,9	5,6
Бифуркационные	11,3	10,4
Параэзофагеальные	2,9	
Легочных связок	6,8	5,6
Бронхопульмональные	10,6	7,9

## Клинические примеры

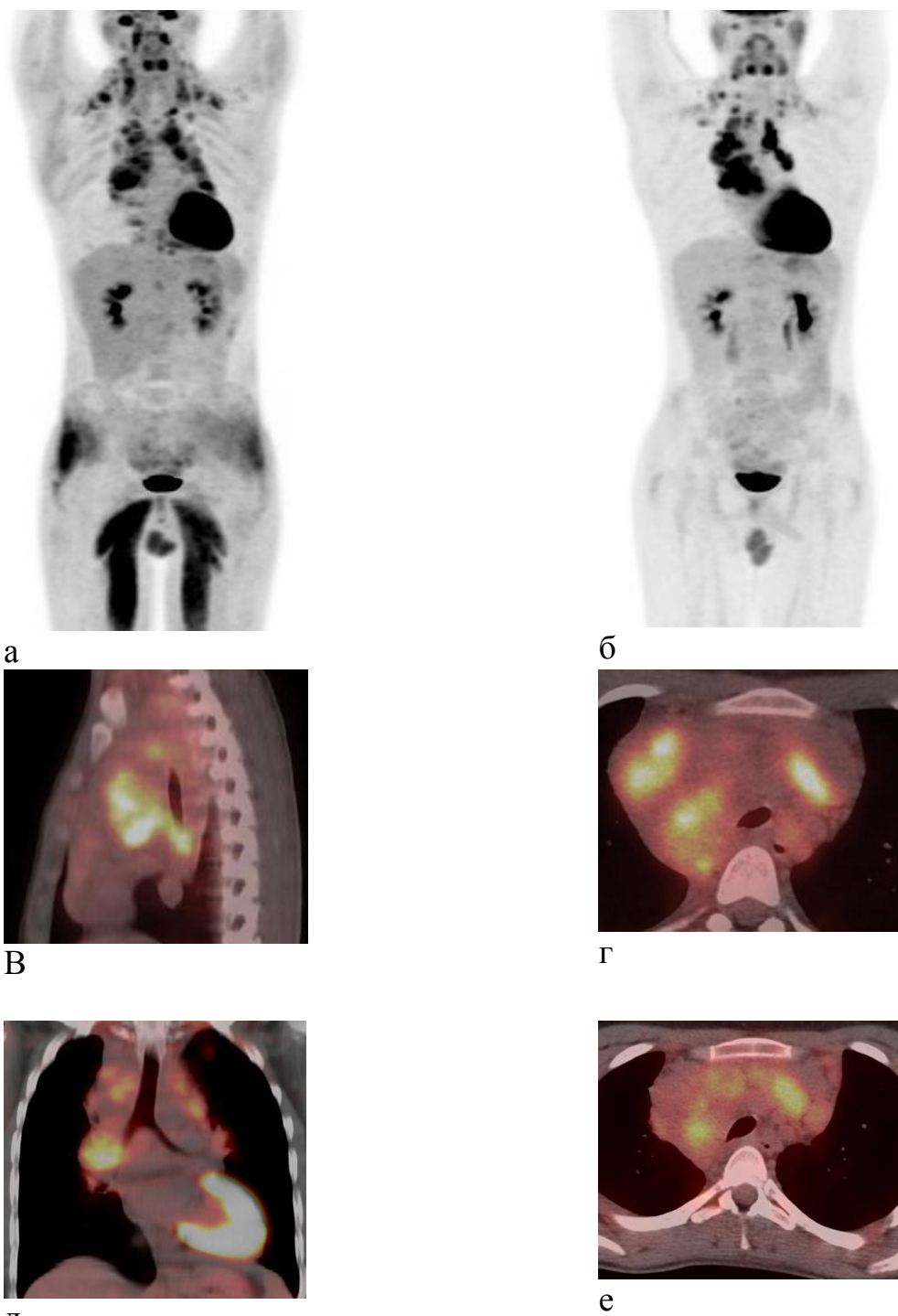
Пациентка Ч., 73 лет, и/б 10782-2012. В 2011 году обнаружила образование левой надключичной области, которое на фоне отсутствия лечения увеличивалось в размерах, присоединились общие жалобы (слабость, потливость, похудание, зуд). Была госпитализирована в ГБ№2 на отделение торакальной хирургии, где была произведена эксцизионная биопсия, по данным которой была диагностирована лимфома Ходжкина. Была рекомендована консультация онкогематолога, в связи с чем больная поступила в клинику гематологии ПСПбГМУ для дальнейшего обследования и лечения. Пациентке была выполнена ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ, где было выявлен конгломерат лимфатических узлов надключичной группы слева, увеличение лимфатических узлов правой надключичной группы и конгломерат парааортальных лимфатических узлов с очаговым гиперметаболизмом РФП в них, с SUVmax до 13 (рисунок 8).



а

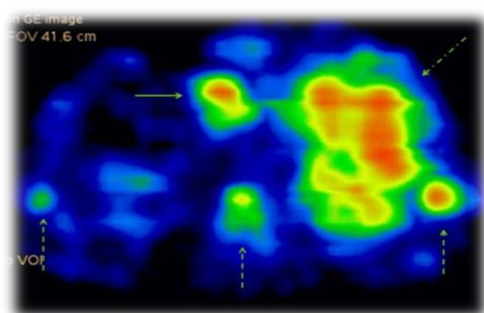
Рисунок 8. – Пациентка Ч., 73 года. Лимфома Ходжкина. ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ. ПЭТ всего тела (а). Совмещенные ПЭТ/КТ изображения. Конгломерат надключичных лимфатических узлов надключичной группы слева, увеличенный надключичный лимфатический узел справа (б-в) и конгломерат лимфатических узлов парааортальной группы (г-д) с очаговым гиперметаболизмом РФП в них

Пациент К., 19 лет, и/б 17273-2012. Поступил с жалобами на фебрильную лихорадку, кашель, похудание на 5 кг поступил в клинику гематологии ПСПбГМУ для обследования и лечения. Было выполнено Гистологическое и иммуногистохимическое исследование лимфатического узла, по данным которых был установлен диагноз лимфомы Ходжкина, классический, вариант нодулярного склероза. Было выполнено ПЭТ/КТ всего тела от 05.12 с 18-ФДГ, где был выявлен конгломерат лимфатических узлов превазкулярной группы справа с интенсивностью захвата препарата SUVmax 14,1. Шейный лимфатический узел справа, надключичные, паратрахеальные, бифуркационные, парааортальные лимфатические узлы с признаками очагового гиперметаболизма (SUVmax до 14,4). При контрольной ПЭТ/КТ от 12.12 отмечается снижение интенсивности накопления препарата в очагах. Вместе с тем отмечается появление новых участков гиперметаболизма в проекции шейного лимфоузла справа, в бронхопульмональных лимфоузлах с обеих сторон (SUVmax до 6,6) (рисунок 9).

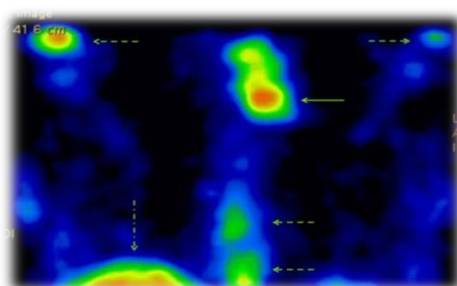


Д  
 Рисунок 9. – Пациент К., 19 лет. Лимфома Ходжкина, классический, вариант нодулярного склероза. ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ. ПЭТ всего тела от 05.12 (а) и от 12.12 (б). Прогрессирование заболевания. Совмещенные ПЭТ/КТ изображения. Конгломерат лимфатических узлов превазкулярной (а-б), нижней паратрахеальной и парааортальной (д-е) групп с очаговым гиперметаболизмом РФП.

Пациент Ч., 24 лет, и/б 17552/С16. Поступил с жалобами на боли в мышцах, ломоту в суставах, лихорадку до 40 С, умеренный кожный зуд, увеличение лимфатических узлов подключичных с обеих сторон, сухой кашель поступил в клинику гематологии ПСПбГМУ для обследования и лечения. Была выполнена эксцизионная биопсия лимфатического узла шеи слева, проведено гистологическое исследование, по данным которого был поставлен диагноз лимфома Ходжкина. Была проведена сцинтиграфия всего тела с цитратом галлия-67, при которой было обнаружено очаговое накопление РФП в проекции образования переднего средостения. При проведении ПЭТ/КТ исследования была обнаружена ПЭТ/КТ картина лимфаденопатии шеи, подмышечных областей с гиперфиксацией РФП (5 по Deauville). Метаболически активное образование переднего средостения 3 по Deauville. (рисунок 10)



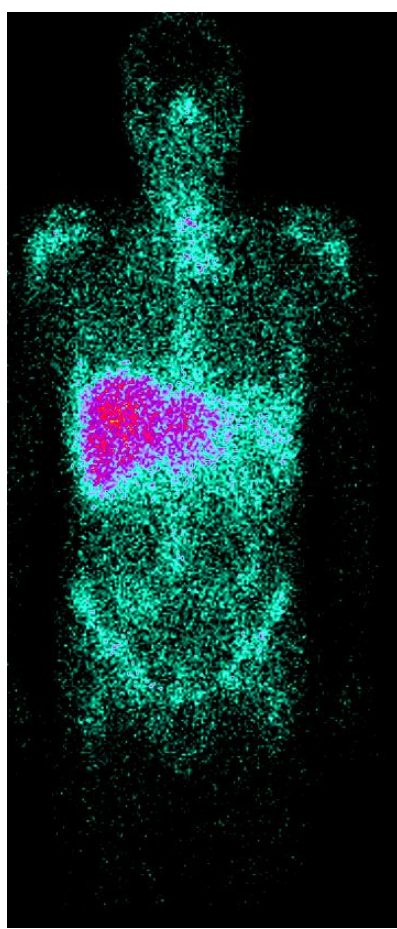
а



б



в



г



д

Рисунок 10. – Пациент Ч., 24 лет. Лимфома Ходжкина. ПЭТ/КТ исследование с 18-ФДГ. Сцинтиграфия с цитратом Ga-67. Трехмерные реконструкции ОФЭКТ области грудной клетки: вид спереди (а) и сверху (б). Определяется гиперфиксация РФП в проекции переднего верхнего средостения и в проекции головок плечевых костей и грудных позвонков. По сравнению со сцинтиграфией с цитратом галлия-67, при ПЭТ/КТ обнаруживаются дополнительно шейные лимфатические узлы с признаками гиперметаболизма. Совмещенное ПЭТ/КТ изображение. В области переднего верхнего средостения определяется участок гиперметаболизма (в-д)



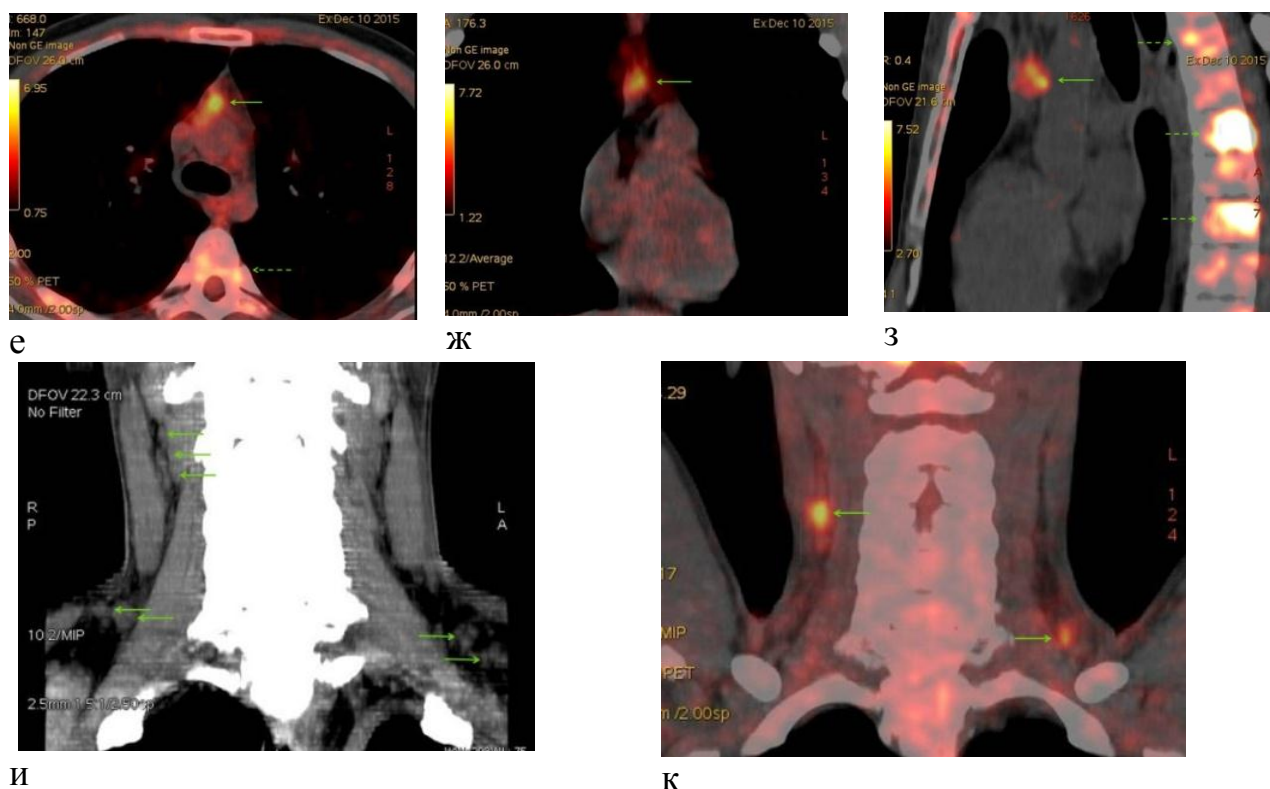


Рисунок 10. – Пациент Ч., 24 лет. Лимфома Ходжкина.

Определяются участки гиперметаболизма в области грудных позвонков (е-з). Фронтальная КТ-реконструкция, MIP (и), фронтальная реконструкция совмещенного ПЭТ/КТ исследования, MIP (к). Определяются пакеты и отдельные увеличенные лимфатические узлы с обеих сторон, некоторые с признаками гиперметаболизма

Таким образом, сцинтиграфия с цитратом Ga-67 не пригодна для исследования лимфом из-за своей низкой чувствительности. Возможными методами повышения чувствительности являются увеличение размера детектора, совмещение с ОФЭКТ изображений с КТ и проведение ОФЭКТ всего тела, а не только выявленных при сцинтиграфии очагов гиперметаболизма РФП.

## ГЛАВА 5. ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

### 5.1 Современное представление о метастатическом поражении внутригрудных лимфатических узлов

С точки зрения степени поражения различают N- и M- метастазы в лимфатические узлы. N-группы лимфатических узлов являются региональными, а механизм метастазирования в них является лимфогенным – по ходу путей лимфооттока. От N1 лимфатических узлов через N2 к N3 лимфатическим узлам. M-метастазирование в отдаленные лимфатические узлы приравнивается к метастазам в другие органы, таким образом, наиболее вероятным механизмом распространения является гематогенный.

Внутригрудные лимфатические узлы являются регионарными для образований средостения, а также для опухолей легкого, пищевода, щитовидной и молочной желез. При раке легкого N1 – метастатическое поражение ипсилатеральных внутрилегочных, бронхопульмональных и/или лимфатических узлов корня легкого, включая их вовлечение путем непосредственного распространения первичной опухоли; N2 – метастатическое поражение ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов; N3 – поражение надключичных, контралатеральных средостенных или бронхопульмональных лимфатических узлов. Для рака пищевода определяющим является число пораженных лимфатических узлов, так N1- поражение 1-2 регионарных лимфоузлов, N2 – поражение 3-6 регионарных лимфоузлов, N3 – поражение 7 и более регионарных лимфоузлов. Для рака щитовидной железы наряду с поражением шейных лимфатических узлов, происходит поражение и средостенных. N1a– поражение шейных лимфатических узлов с одной стороны, N1b– поражение шейных лимфатических узлов с обеих сторон, срединных или на противоположной

стороне, медиастинальных лимфатических узлов. При раке молочной железы также возможно поражение внутригрудных лимфатических узлов. N1–метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения), N2a–метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, N2b–клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, N3a–метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, N3b–метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, N3c–метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения[139]. Метастазы опухолей других локализаций во внутригрудные лимфатические узлы считаются отдаленными.

## 5.2 Собственные результаты

В таблицах 17 – 19 показаны различия между лимфатическими узлами при их метастатическом поражении и при других патологических процессах

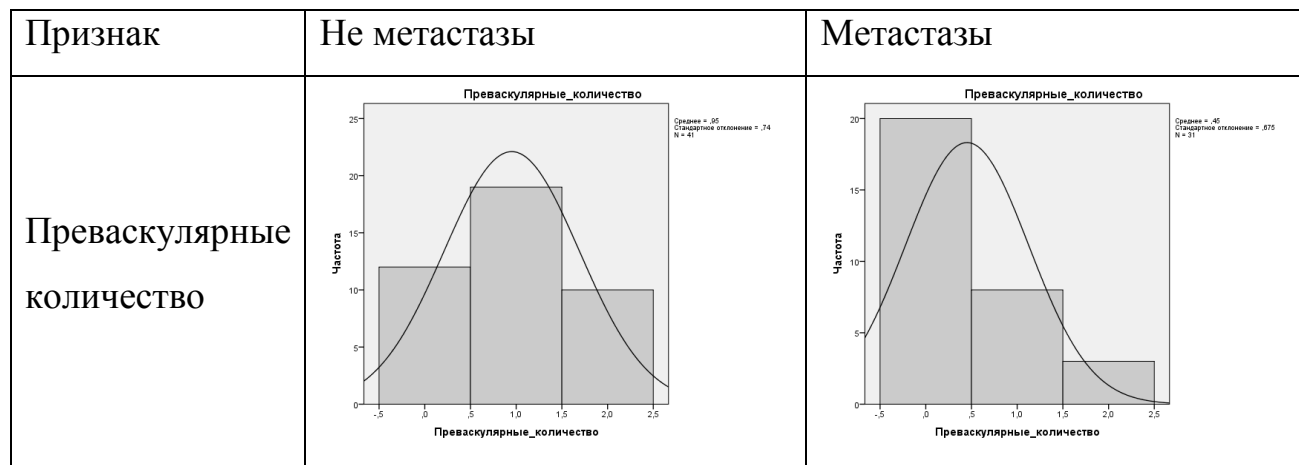
Таблица 17. – Форма, размер и количество лимфатических узлов при их метастатическом поражении

Группа лимфатических узлов	Признак	Не метастазы			Метастазы			Значимость
		Медиана	Процентил и		Медиана	Процентил и		
			25	75		25	75	
Надключичные	кол-во	1	0	1	0	0	1	0,142
	форма	1	0	2	0	0	1	0,090
	размер	1	0	2	0	0	1	0,082
Верхние паратрахеальн	кол-во	1	1	2	1	0	1	0,106
	форма	1	1	2	1	0	1	0,081
	размер	1	0,5	2	1	0	2	0,087

Продолжение таблицы 17

Преваскулярные	КОЛ-ВО ВО	1	0	1,5	0	0	1	0.004
	форма	1	0	2	0	0	1	0.010
	размер	1	0	2	0	0	2	0.023
Ретротрахеальные	КОЛ-ВО ВО	0	0	1	0	0	1	0.830
	форма	0	0	1	0	0	1	0.929
	размер	0	0	1	0	0	1	0.808
Нижние паратрахеальные	КОЛ-ВО ВО	1	0	1,5	1	0	2	0.491
	форма	1	0	2	2	0	2	0.189
	размер	2	0	2	2	1	2	0.700
Субаортальные	КОЛ-ВО ВО	1	0	1	0	0	1	0.357
	форма	1	0	1	0	0	1	0.302
	размер	1	0	2	0	0	2	0.343
Парааортальные	количество	1	0	1	0	0	1	>0.001
	форма	1	0	1,5	0	0	1	0.004
	размер	1	0	2	0	0	1	0.001
Бифуркационные	КОЛ-ВО ВО	1	0	1	1	0	1	0.114
	форма	1	0	1	1	0	1	0.524
	размер	1	0	2	1	0	2	0.442
Параэзофагеальные	количество	0	0	0	0	0	0	0.155
	форма	0	0	0	0	0	0	0.163
	размер	0	0	0	0	0	0	0.179
Легочных связок	КОЛ-ВО ВО	0	0	1	0	0	1	0.976
	форма	0	0	1	0	0	1	0.982
	размер	0	0	1	0	0	1	0.994
Бронхопульмональные	КОЛ-ВО ВО	1	0	1,5	1	0	2	0.581
	форма	1	0	2	1	0	2	0.455
	размер	1	0	2	2	0	2	0.386

Таблица 18. – Статистически значимые признаки внутригрудной лимфаденопатии при метастатическом поражении



<p>Преваскулярные форма</p>	<p>Преваскулярные_форма</p> <p>Среднее = ,98 Стандартное отклонение = ,758 N = 41</p>	<p>Преваскулярные_форма</p> <p>Среднее = ,20 Стандартное отклонение = ,760 N = 31</p>
<p>Парааортальные количество</p>	<p>Парааортальные_количество</p> <p>Среднее = ,85 Стандартное отклонение = ,815 N = 41</p>	<p>Парааортальные_количество</p> <p>Среднее = ,32 Стандартное отклонение = ,475 N = 31</p>
<p>Парааортальные форма</p>	<p>Парааортальные_форма</p> <p>Среднее = ,98 Стандартное отклонение = ,724 N = 41</p>	<p>Парааортальные_форма</p> <p>Среднее = ,48 Стандартное отклонение = ,760 N = 31</p>
<p>Парааортальные размер</p>	<p>Парааортальные_размер</p> <p>Среднее = 1,2 Стандартное отклонение = ,843 N = 41</p>	<p>Парааортальные_размер</p> <p>Среднее = ,48 Стандартное отклонение = ,760 N = 31</p>

Таблица 19. – Частота отдельных признаков у больных с метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов

Группа лимфатических узлов	Признак			Заболевания		Значимость Критерий Хи-квадрат Пирсона
	Название	Наличие признака	Частота встречаемости	Не метастазы	Метастазы	
Надключичные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	15	16	0.202
			Частота, %	36,6%	51,6%	
		Есть	Частота, абс	26	15	
			Частота, %	63,4%	48,4%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	41	30	0.246
			Частота, %	100,0%	96,8%	
		Есть	Частота, абс	0	1	
			Частота, %	,0%	3,2%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	38	31	0.124
			Частота, %	92,7%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	3	0	
			Частота, %	7,3%	,0%	

Верхние паратрахеальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	9	12	0.121
			Частота, %	22,0%	38,7%	
		Есть	Частота, абс	32	19	
			Частота, %	78,0%	61,3%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	36	27	0.928
			Частота, %	87,8%	87,1%	
		Есть	Частота, абс	5	4	
			Частота, %	12,2%	12,9%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	35	30	0.106
			Частота, %	85,4%	96,8%	
		Есть	Частота, абс	6	1	
			Частота, %	14,6%	3,2%	
Преваскулярные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	12	20	0.003
			Частота, %	29,3%	64,5%	
		Есть	Частота, абс	29	11	
			Частота, %	70,7%	35,5%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	35	31	0,026
			Частота, %	85,4%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	6	0	
			Частота, %	14,6%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	35	30	0.106
			Частота, %	85,4%	96,8%	
		Есть	Частота, абс	6	1	
			Частота, %	14,6%	3,2%	

Ретрограхеальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	30	23	0.922
			Частота, %	73,2%	74,2%	
		Есть	Частота, абс	11	8	
			Частота, %	26,8%	25,8%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	35	31	0.026
			Частота, %	85,4%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	6	0	
			Частота, %	14,6%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	40	29	0.399
			Частота, %	97,6%	93,5%	
		Есть	Частота, абс	1	2	
			Частота, %	2,4%	6,5%	
Нижние параграхеальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	11	5	0.280
			Частота, %	26,8%	16,1%	
		Есть	Частота, абс	30	26	
			Частота, %	73,2%	83,9%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	34	26	0.915
			Частота, %	82,9%	83,9%	
		Есть	Частота, абс	7	5	
			Частота, %	17,1%	16,1%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	37	28	0.991
			Частота, %	90,2%	90,3%	
		Есть	Частота, абс	4	3	
			Частота, %	9,8%	9,7%	



Субаортальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	19	18	0.324
			Частота, %	46,3%	58,1%	
		Есть	Частота, абс	22	13	
			Частота, %	53,7%	41,9%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	37	30	0.280
			Частота, %	90,2%	96,8%	
		Есть	Частота, абс	4	1	
			Частота, %	9,8%	3,2%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	39	29	0.773
			Частота, %	95,1%	93,5%	
		Есть	Частота, абс	2	2	
			Частота, %	4,9%	6,5%	
Парааортальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	11	21	<0,001
			Частота, %	26,8%	67,7%	
		Есть	Частота, абс	30	10	
			Частота, %	73,2%	32,3%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	36	30	0.173
			Частота, %	87,8%	96,8%	
		Есть	Частота, абс	5	1	
			Частота, %	12,2%	3,2%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	36	31	0.044
			Частота, %	87,8%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	5	0	
			Частота, %	12,2%	,0%	

Бифуркационные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	14	15	0.222
			Частота, %	34,1%	48,4%	
		Есть	Частота, абс	27	16	
			Частота, %	65,9%	51,6%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	37	31	0,074
			Частота, %	90,2%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	4	0	
			Частота, %	9,8%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	38	25	0.126
			Частота, %	92,7%	80,6%	
		Есть	Частота, абс	3	6	
			Частота, %	7,3%	19,4%	
Паразофагеальные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	32	28	0.066
			Частота, %	78,0%	90,3%	
		Есть	Частота, абс	9	3	
			Частота, %	22,0%	9,7%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	40	31	0.381
			Частота, %	97,6%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	1	0	
			Частота, %	2,4%	,0%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	40	31	0.380
			Частота, %	97,6%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	1	0	
			Частота, %	2,4%	,0%	

Легочных связок	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	30	23	0.922
			Частота, %	73,2%	74,2%	
		Есть	Частота, абс	11	8	
			Частота, %	26,8%	25,8%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	41	30	0.247
			Частота, %	100,0%	96,8%	
		Есть	Частота, абс	0	1	
			Частота, %	,0%	3,2%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	41	31	Конгломераты этой группы не выявлялись
			Частота, %	100,0%	100,0%	
		Есть	Частота, абс	0	0	
			Частота, %	,0%	,0%	
Бронхопупульмональные	Наличие лимфатических узлов	Нет	Частота, абс	18	11	0.471
			Частота, %	43,9%	35,5%	
		Есть	Частота, абс	23	20	
			Частота, %	56,1%	64,5%	
	Пакеты	Нет	Частота, абс	33	28	0,250
			Частота, %	80,5%	90,3%	
		Есть	Частота, абс	8	3	
			Частота, %	19,5%	9,7%	
	Конгломераты	Нет	Частота, абс	40	28	0.184
			Частота, %	97,6%	90,3%	
		Есть	Частота, абс	1	3	
			Частота, %	2,4%	9,7%	

Таким образом, при компьютерной томографии для лимфаденопатии у больных с метастатическим поражением внутригрудных ЛУ было характерно:

- более редкая встречаемость превазкулярных лимфатических узлов, а при их наличии узлы были немногочисленные и округлой формы;
- более редкая встречаемость парааортальных лимфатических узлов, а при их визуализации узлы могли быть, как овальной, так и округлой формы, как многочисленные, так и единичные.

В качестве дополнительных признаков при компьютерной томографии выявлялись хаотично расположенные очаги в 9,7%, проявления эмфиземы и воздушные ловушки в 14,6%, ателектаз – 19,5%, гидроторакс – 19,5%, асцит – 2,4%,

При сцинтиграфии с цитратом галлия-67 у пациентов с метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов определялось очаговое накопление РФП в проекции околотрахеальных лимфатических узлов в 100% случаев, в бифуркационных – в 40%, околоаортальных – 10%, бронхопульмональных – 40%. Очаги гиперметаболизма в костях определялись у 30% больных, в легких – у 60%. Очаги накопления в образовании и признаки обтурационного пневмонита встречались в 90% случаев. Физиологическое накопления в печени встречалось у 90% пациентов, в железах – у 40%. В кишечнике препарат накапливался в 60% случаев. Существенным недостатком методики было невозможность дифференциации лимфатических узлов, относящихся по классификации к N1 и N2 узлам.

При проведении ПЭТ/КТ с 18-ФДГ у всех больных с метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов в них определялось очаговое накопление РФП. Определялся коэффициент SUV, при его значении более 2,5 констатировалось поражение лимфатического узла. Средние значения коэффициента представлены в таблице 20.

Таблица 20. – Средние значения коэффициента SUV в лимфатических узлах средостения у больных с метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов

Группа лимфатических узлов	Среднее	Стд. отклонение
Надключичные	6,6	6,5
Верхние паратрахеальные	4,6	2,9
Преваскулярные	8,4	6,2
Ретротрахеальные	8,5	7,8
Нижние паратрахеальные	6,4	3,9
Субаортальные	4,4	4,2
Парааортальные	7,3	3,1
Бифуркационные	8,8	3,0
Параэзофагеальные	19,6	
Легочных связок	7,0	7,0
Бронхопульмональные	8,2	2,1

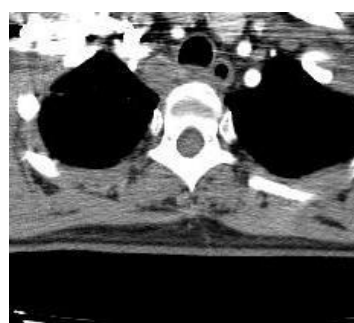
У больных саркоидозом 2 стадии определялось диффузное накопление РФП в паренхиме легких. У 55% пациентов по данным ПЭТ/КТ была визуализирована первичная опухоль, 45% пациентов исследованием было произведено после ее удаления. Также с помощью метода ПЭТ/КТ были визуализированы дополнительные очаги гиперметаболизма РФП: лимфаденопатия брюшной полости – 24%, паховые лимфатические узлы – 3%, шейные – 13%, поднижнечелюстные – 10%, очаги гиперметаболизма в печени – у 10%, в костях – у 13%, в легких – у 20%.

## Клинические примеры

У пациентки П. 48 лет, и/б 33161-2012. Поступила с жалобами на кашель с отхождением мокроты, периодически с прожилками крови, со снижением веса за 3 недели на 3 кг при прохождении ФЛГ было обнаружено образование верхней доли правого легкого. Пациент поступил в клинику госпитальной хирургии №1 ПСПбГМУ для дальнейшего обследования и лечения. По данным бронхоскопии и биопсии образования был поставлен диагноз плоскоклеточного рака. По данным КТ органов грудной клетки в S1 верхней доли правого легкого определялась полостное образование неправильной формы с неровным, бугристым контуром. Определялось увеличение лимфатических узлов верхней и нижней паратрахеальных, бифуркационной и правой бронхопульмональной групп с концентрическим накоплением контрастного вещества, с наличием выраженных некротических изменений (рисунок 11).



а



б



в



г

Рисунок 11. – Пациентка П., 48 лет. Плоскоклеточный рак легкого. Компьютерная томография органов грудной клетки. Полостное образование верхней доли правого легкого (а). КТ-ангиография. Концентрическое накопление контрастного вещества в пораженных лимфатических узлах средостения (б-в)

Пациент Я. 66 лет, и/б 34956-2011. Поступил с жалобами на появление примесей крови в стуле, нарушение дефекации поступил в клинику факультетской хирургии для обследования и лечения. По данным фиброколоноскопии с биопсией был поставлен диагноз аденокарциномы сигмовидной кишки. Пациенту была выполнена ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ. Определялось утолщение стенки сигмовидной кишки с участком очаговой гиперфиксации РФП, с уровнем захвата препарата до SUVmax 23,1. Также определялись увеличенные надключичные и подключичные лимфатические узлы, лимфатические узлы верхней и нижней паратрахеальной, парааортальной групп с очаговым гиперметаболизмом РФП с уровнем SUVmax до 10,9 (рисунок 12).

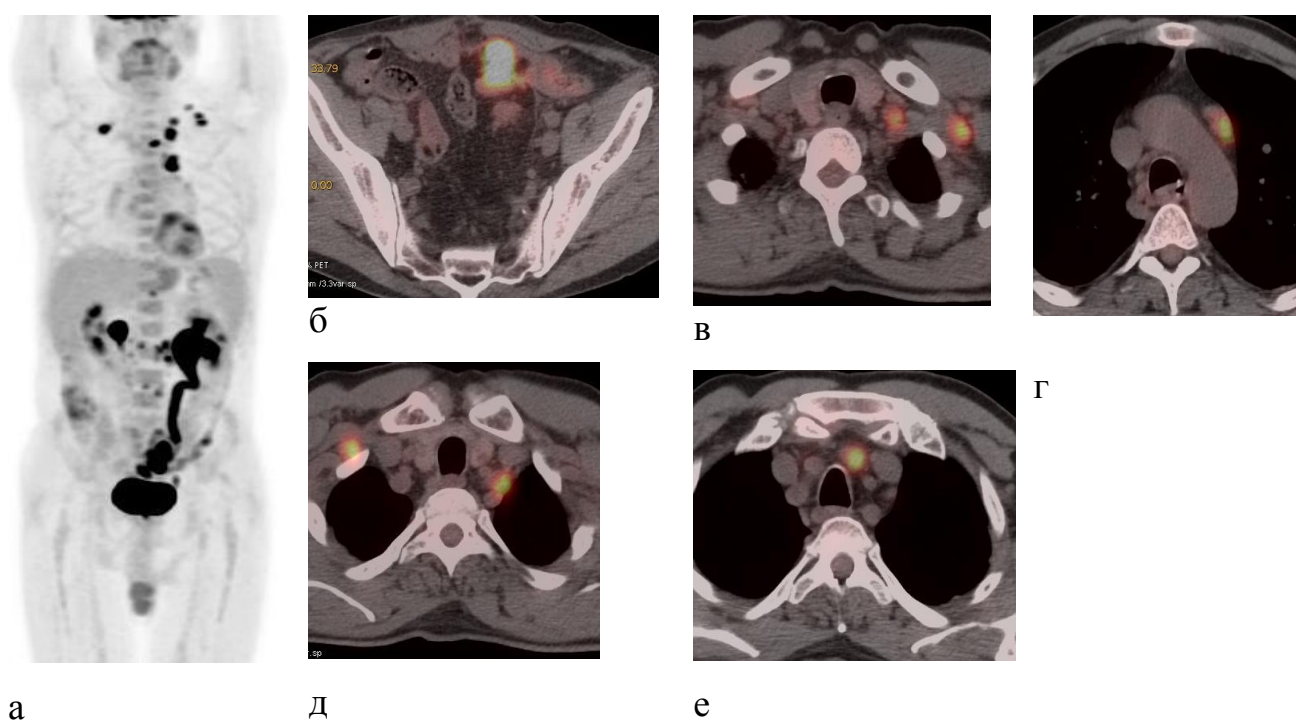
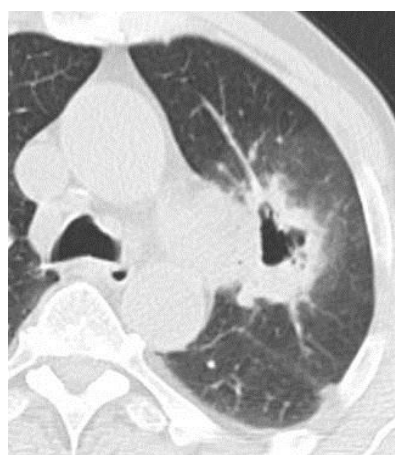


Рисунок 12. – Пациент П. 66 лет. Аденокарцинома сигмовидной кишки. ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ. ПЭК/КТ всего тела (а). Совмещенные ПЭТ/КТ изображения. Образование сигмовидной кишки (б). Метастатическое поражение надключичных, подключичных лимфатических узлов и лимфоузлов средостения (в-е)

У пациента П. 77 лет, и/б 30023-2011, Поступил с жалобами на кашель с умеренным количеством прозрачной мокроты и периодическим появлением в ней прожилок крови при прохождении ФЛГ было обнаружено образование верхней доли левого легкого.

Пациент поступил в клинику госпитальной хирургии №1 ПСПбГМУ для дальнейшего обследования и лечения. Пациенту была выполнена ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ, где было выявлено образование с нечёткими, лучистыми контурами и полостью распада, располагающееся в верхней доле левого лёгкого, с очаговым гиперметаболизмом РФП, с дефектом накопления в центре, с интенсивностью захвата препарата SUVmax 40,9. Были выявлены единичный поднижнечелюстной лимфоузел слева, бифуркационный лимфоузел, нижние паратрахеальные лимфатические узлы и бронхопульмональные лимфоузлы с обеих сторон с очаговым гиперметаболизмом РФП с SUVmax до 7,5. При проведении сцинтиграфии с цитратом галлия-67 определяются очаги гиперфиксации препарата, расположенные в проекции лимфатических узлов средостения. В левом легком определяется очаг гиперфиксации препарата, расположенный в проекции верхней доли левого легкого (рисунок 13).

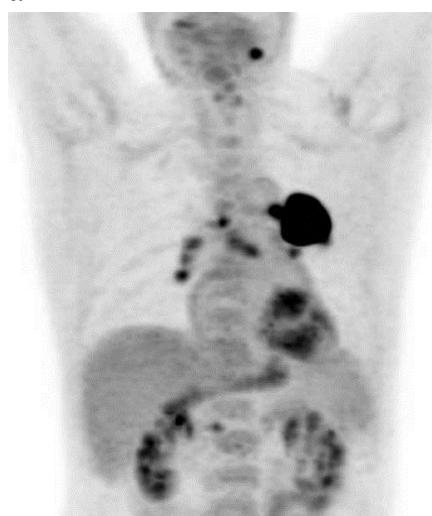




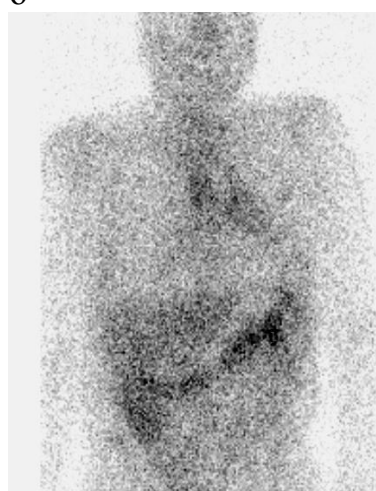
а



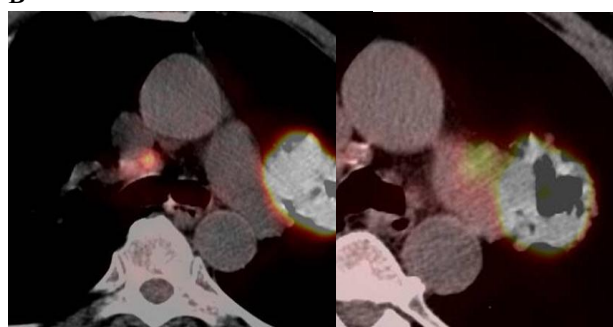
б



в

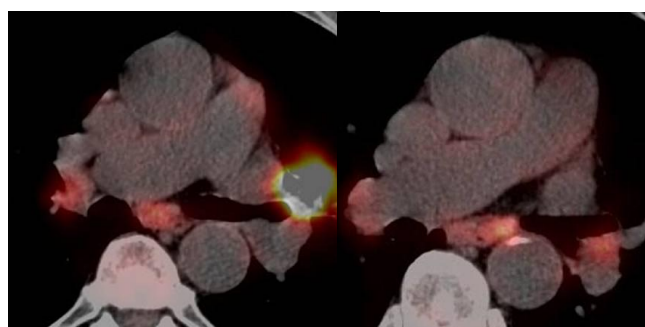


г



д

е



ж

з

Рисунок 13. – Пациент П., 77 лет. Рак легкого. ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ. Компьютерная томография органов грудной клетки. Определяется образование верхней доли левого легкого с распадом (а-б). ПЭТ всего тела и скintiграфия с цитратом галлия-67 (в-г). Совмещенные ПЭТ/КТ изображения (д-з). Очаг гиперметаболизма в верхней доле левого легкого, очаги гиперфиксации РФП в поднижнечелюстном лимфатическом узле слева, в лимфоузлах средостения

Таким образом, данная методика скintiграфии не подходит для стадирования рака легкого из-за невозможности корректного N-стадирования.

## ГЛАВА 6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СИНДРОМУ ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В предыдущих главах были рассмотрены признаки, характерные для отдельных патологий, однако в практической деятельности врач зачастую сталкивается с синдромом внутригрудной лимфаденопатии неизвестной этиологии. Таким образом, более важный и более интересный, но вместе с тем и более сложный вопрос – это проблема дифференциальной диагностики внутригрудной лимфаденопатии. Как было сказано в первой главе, диагностический алгоритм при лимфаденопатиях включает в себя четыре этапа: диагностику лимфаденопатии, локализацию пораженных лимфатических узлов, поиск специфических дополнительных признаков лимфаденопатии, а также дополнительные методы обследования, производимые с целью подтверждения определенной патологии [65,10]. Следовательно, предположить диагноз необходимо уже на третьем этапе.

Для диагностики внутригрудной лимфаденопатии можно применять различные методы лучевой визуализации, подробно описанные в первой главе. Наиболее точными из них являются радионуклидные, основанные на оценке метаболизма лимфатических узлов, в отличие от анатомических методик, которые могут лишь констатировать изменение формы, размера и структуры лимфатического узла, как проявление патологии.

Для локализации пораженных лимфатических узлов могут так же применяться различные методики визуализации, однако наиболее точную анатомическую оценку дадут именно анатомические методы визуализации, такие как компьютерная или магнитно-резонансная томография. Радионуклидные методики имеют более низкую пространственную разрешающую способность. Таким образом, для локализации пораженных

лимфатических узлов более всего подходят анатомические методы визуализации.

Более подробно остановимся на выявлении дополнительных признаков лимфаденопатии. Радионуклидные методики способны только констатировать сам факт изменения лимфатического узла, а также с некоторыми допущениями локализовать пораженный лимфатический узел и оценить его размер. При проведении ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой у всех больных в нашем исследовании определялся очаговый гиперметаболизм в пораженных лимфатических узлах грудной клетки с коэффициентом  $SUV > 2.5$ . Исключение составили больные с лимфопролиферативными заболеваниями, получавшие во время проведения исследования полихимиотерапию. Для проверки однородности больных по значению коэффициента  $SUV_{max}$  был использован критерий Краскела-Уоллиса, согласно которому группы были однородны ( $p=0.321$ ) (рисунок 14).

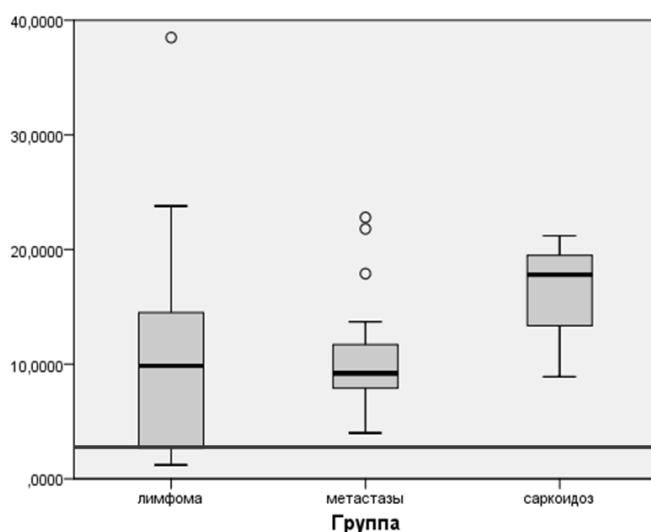


Рисунок 14. – Значения  $SUV_{max}$  у больных различных групп. Горизонтальной линией обозначено значение  $SUV=2,5$

При проведении сцинтиграфии с цитратом галлия-67 у больных всех групп выявлялись очаги гиперметаболизма во внутригрудных лимфатических узлах. Таким образом, радиоизотопные методики имеют большое значение в диагностике лимфаденопатии, но характер накопления и значения

коэффициента SUVmax не могут помочь при дифференциальной диагностике внутригрудных лимфаденопатий. Анатомические методы могут в дополнении к этой информации судить о количестве, форме и в некоторых случаях о структуре лимфатического узла. Именно по этой причине в своей работе для дифференциальной диагностики внутригрудных лимфаденопатий мы опирались на данные компьютерной томографии.

Для построение математической модели, которая позволяла бы определить диагноз по определенным симптомам, был выбран метод логистической регрессии. Переменные, используемые для этого, подробно описаны во второй главе. Общий уровень распознавания для модели был выбран более 75%. Для достижения этого уровня, согласно выводам уравнения логистической регрессии, потребовалось 6 переменных (симптомов). К ним относятся количество бронхопульмональных (БП\_кол) и парааортальных (ПА\_кол) лимфатических узлов, конгломераты в бифуркационных (БИФ\_кон), верхних паратрахеальных (ВП\_кон) и превакулярных (ПВ\_кон) лимфоузлах, а так же форма нижних паратрахеальных лимфатических узлов (НП\_фор). Все переменные оказались устойчивыми (таблица 21).

Таблица 21. – Устойчивость переменных для уравнений логистической регрессии. Уровень значимости принят за  $p > 0,05$

Переменная	Уровень значимости
БП_кол	0,000037
ПА_кол	0,000010
БИФ_кон	0,002279
ВП_кон	0,004225
ПВ_кон	0,006340
НП_фор	0,029816

Для определения заболевания у пациента необходимо заменить переменные в уравнениях для каждой патологии числовыми значениями (табл. 22). Максимальное значение среди уравнений будет означать данную патологию.

Таблица 22. – Уравнения логистической регрессии для патологий

Патология	Уравнение
Саркоидоз	$БП\_кол*3,30294 + ПА\_кол*3,84283 - БИФ\_кон*4,12815 -$ $ВП\_кон*2,65424 - ПВ\_кон*2,57462 + НП\_фор*1,50861 -$ $6,59298$
Метастатическое поражение	$БП\_кол*1,57772 + ПА\_кол*0,38302 + БИФ\_кон*0,48883 -$ $ВП\_кон*2,07049 - ПВ\_кон*1,09853 + НП\_фор*1,92139$ $- 2,82179$
Лимфомы	$БП\_кол*0,16644 + ПА\_кол*1,96918 - БИФ\_кон*0,96659 +$ $ВП\_кон*2,40998 + ПВ\_кон*2,55180 + НП\_фор*0,50666$ $- 2,73084$

Для автоматизации процесса поиска наибольшей переменной, а также для уменьшения количества операций был предложен следующий алгоритм. Из уравнения для саркоидоза вычтем уравнение для метастатического поражения. Подставим числовые значения в полученное уравнение. Если результат этого первого действия будет больше нуля, то вычтем уравнение для саркоидоза из уравнения для лимфом. Подставим числовые значения в полученное уравнение. Если результат второго действия будет больше нуля, то это говорит в пользу наличия у больного саркоидоза, если же полученный результат будет меньше нуля, то он будет говорить в пользу лимфопролиферативной патологии. Если результат первого действия оказался меньше нуля, то вычтем из уравнения для

метастатического поражения уравнение для лимфом. Аналогичным образом, подставляя численные значения, определим патологию (рисунок 15).

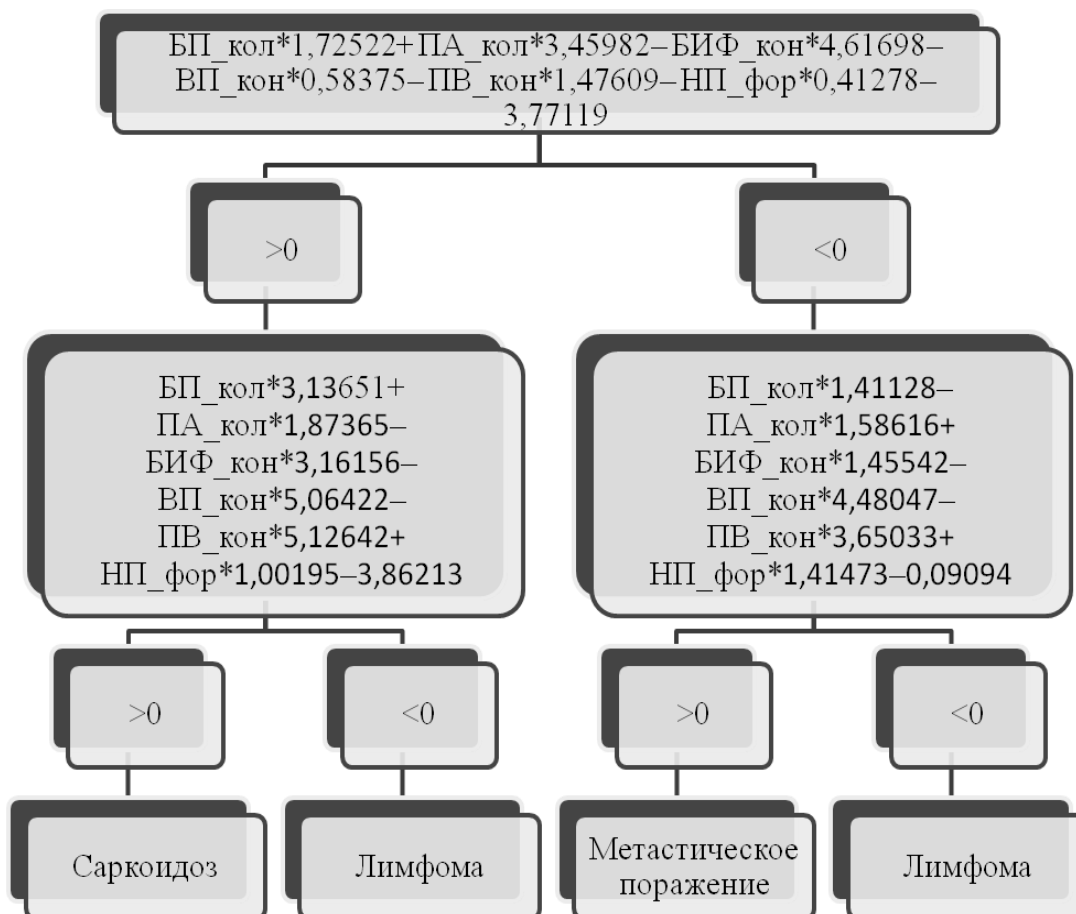


Рисунок 15. – Статистическая модель дифференциальной диагностики внутригрудных лимфаденопатий для трех патологий

При оценке больных по этому алгоритму саркоидоз был правильно распознан у 74% больных, метастатическое поражение – у 71%, а лимфомы – у 86% пациентов, общая точность метода составила 76% (таблица 23).

Таблица 23. – Частота правильно определенных патологий с помощью уравнений логистической регрессии.

Патология	Точность определения патологии, %	Расценено, как саркоидоз	Расценено, как метастатическое поражение	Расценено, как Лимфомы
Саркоидоз	73,68421	14	3	2
Метастатическое поражение	70,96774	2	22	7
Лимфомы	86,36364	1	2	19
Всего	76,38889	17	27	28

При достаточно высоком уровне распознавания патологий, результат все равно остается предположительным и требует верификации диагноза, то есть переходу к четвертому этапу дифференциальной диагностики синдрома внутригрудной лимфаденопатии.

#### Обсуждение полученных результатов

Синдром лимфаденопатии может встретиться в практике врачей любых специальностей. Лимфаденопатия характерна для целого ряда заболеваний, различающимся по своему течению, прогнозу, а также тактике обследования и лечения. Основной проблемой для всех лимфаденопатий является схожесть опухолевых и неопухолевых ее форм [23]. В норме с помощью физикальных методов могут определяться только поверхностно расположенные лимфоузлы [126]. Решение задачи визуализации лимфатических узлов, расположенных в грудной клетке, невозможно без применения современных методов визуализации, а также наиболее рациональных сочетаний этих методов. И хотя при общей распространенности лимфаденопатий в популяции порядка 0,6-0,7%

и встречаемости опухолевой ее природы лишь в 1% всех случаев, целесообразно с точки зрения прогноза разделять лимфаденопатию на «опухолевую» и «неопухолевую». Основной сложностью в дифференциальной диагностике этих вариантов является их схожесть. Таким образом, внутригрудная лимфаденопатия – неспецифический синдром, выявляемый в отличие от лимфаденопатий других локализаций только томографическими лучевыми методами визуализации.

Для повышения эффективности диагностики и дифференциальной диагностики внутригрудных лимфаденопатий, для определения ее комплексной лучевой семиотики при саркоидозе, лимфопролиферативных заболеваниях и при метастатическом поражении внутригрудных лимфатических узлов, а также для разработки оптимального алгоритма лучевого исследования и дифференциальной диагностики внутригрудных лимфаденопатий были проанализированы результаты обследования 102 больных, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в клиниках ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 2011 по 2016 года. Больные были разделены на три группы. В первую группу составили больные с лимфомами Ходжкина и неходжкинскими лимфомами. По гистологической классификации среди лимфом Ходжкина преобладали больные с гистологической формой нодулярный склероз. Среди больных неходжкинскими лимфомами были пациенты с В-клеточной лимфомой и с Т-крупноклеточной формой. Во вторую группу были включены больные с метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов, причем пациенты с раком легкого составили 73% этих больных. В третью группу составили больные с саркоидозом, среди которых были больные с 1 и 2 стадиями заболевания, поскольку именно для них и характерно наличие внутригрудной лимфаденопатии.

Пациентам с внутригрудной лимфаденопатией выполнялось комплексное лучевое исследование, которое включало как анатомические (КТ), так и функциональные (радионуклидные) методы диагностики. Для описания



выявленных изменений во внутригрудных лимфатических узлах использовалась классификация IASLC 2009 года. Среди характеристик лимфатических узлов нами были выделены их наличие, количество лимфатических узлов конкретной группы, их форма, размер, характер накопления радиофармпрепарата, а также образование пакетов и конгломератов лимфатических узлов.

В результате исследования были определены томографические компьютерно-томографические симптомы, характерные для внутригрудной лимфаденопатии при саркоидозе, лимфопролиферативных заболеваниях и при метастатическом поражении внутригрудных лимфатических узлов. При проведении статистического анализа с построения таблиц сопряженности и применения критерия  $\chi^2$  Пирсона, а также с применением непараметрического U-критерий Манна – Уитни были выявлены статистически значимые симптомы. Для внутригрудной лимфаденопатии при саркоидозе характерно наличие единичных и множественных лимфатических узлов верхней паратрахеальной группы размером более 1 см; множественных лимфатических узлов преваскулярной группы, а также пакетов лимфатических узлов этой группы; множественных лимфатических узлов нижней паратрахеальной группы, а также пакетов лимфатических узлов этой группы; единичных лимфатических узлов парааортальной группы, размером более 1 см; бифуркационных единичных, овальной формы лимфатических узлов бифуркационной формы, а также пакеты лимфатических узлов этой группы; множественных овальных или округлых лимфатических узлов параэзофагеальной группы; наличие множественных, размером более 1 см лимфатических узлов бронхопульмональной группы; шейных лимфатических узлов; перелимфатически расположенных очагов. При радионуклидных методах определялось очаговое накопление РФП в проекции внутригрудных лимфатических узлов, в легких. При проведении ПЭТ/КТ с 18-ФДГ значение коэффициента SUV определялся более 2,5.

Для внутригрудной лимфаденопатии при лимфопролиферативных заболеваниях характерно образование конгломератов надключичных, верхних паратрахеальных, превакулярных и парааортальных групп лимфатических узлов; отсутствие поражения нижних паратрахеальных лимфатических узлов, а при визуализации лимфоузлов этой группы, они были преимущественно немногочисленные и овальной формы; отсутствие поражения лимфатических узлов бронхопульмональной группы, при визуализации, они определялись округлой формы и немногочисленные; инфильтративные изменения в легких, гидроторакс. При радионуклидных методах определялось очаговое накопление РФП в проекции внутригрудных лимфатических узлов, в легких, лимфатических узлах брюшной полости, в паховых, шейных, подмышечных, поднижнечелюстных лимфатических узлах, в печени и селезенке.

Для внутригрудной лимфаденопатии при их метастатическом поражении было характерно более редкая встречаемость превакулярных лимфатических узлов, при их наличии узлы были немногочисленные и округлой формы; более редкая встречаемость парааортальных лимфатических узлов, при их визуализации узлы могли быть, как овальной, так и округлой формы, как многочисленные, так и единичные; в легких определялись хаотично расположенные очаги, проявления эмфиземы и воздушные ловушки, ателектаз, гидроторакс; асцит. При радионуклидных методах определялось очаговое накопление РФП в проекции внутригрудных, паховых, шейных, поднижнечелюстных лимфатических узлов, в легких, костях, печени, в первичном образовании и признаки обтурационного пневмонита при локализации его в легком. При проведении ПЭТ/КТ с 18-ФДГ у всех больных коэффициент SUV был более 2,5.

Таким образом, каждый тип внутригрудной лимфаденопатии при различных патологических процессах имеет свои особенности. Для предотвращения выполнения инвазивных исследований (эксцизионная биопсия, трепанбиопсия), которые небезопасны для больного, а также не всегда

информативны был разработан алгоритм комплексной лучевой диагностики. Данный алгоритм включает четыре этапа, которые были описаны в начале этой главы. Наименее разработанным этапом являлась дифференциальная диагностика выявленных изменений в лимфатических узлах. При проведении математического анализа с применением метода логистической регрессии была предложена статистическая модель для дифференциальной диагностики внутригрудных лимфаденопатий. Она позволяет с высокой степенью вероятности отдифференцировать различные причины этого синдрома.

## ВЫВОДЫ

1. Предложенная методика исследования внутригрудных лимфаденопатий, включающая в себя структурно-анатомические (компьютерная томография) и функциональные (сцинтиграфия всего тела и ОФЭКТ с цитратом галлия-67, ПЭТ или ПЭТ/КТ с 18-ФДГ) методы, позволяет качественно и количественно охарактеризовать все группы лимфатических узлов грудной клетки.
2. Для внутригрудной лимфаденопатии при саркоидозе характерно наличие множественных лимфатических узлов бронхопульмональной, нижней паратрахеальной, верхней паратрахеальной, превакулярной, парааортальной, бифуркационной, параэзофагеальной групп лимфатических узлов, размерами преимущественно более 1 см, не сливающихся в конгломераты. При радионуклидных методах характерно очаговое накопление РФП в проекции выявленных внутригрудных лимфатических узлов, а также в легких с коэффициентом SUV определялся более 2,5 при ПЭТ/КТ с 18-ФДГ.
3. Для лимфом типично образование конгломератов надключичных и внутригрудных лимфатических узлов, преимущественно без поражения нижних паратрахеальных и бронхопульмональных лимфатических узлов. При проведении радионуклидных исследований характерно накопление РФП в проекции внутригрудных лимфатических узлов и их конгломератов, а также в зависимости от стадии заболевания в шейных, поднижнечелюстных, подмышечных лимфоузлах, в брюшной полости и в паховых лимфатических узлах с коэффициентом SUV более 2,5 при ПЭТ/КТ с 18-ФДГ.
4. При метастатическом поражении регионарных внутригрудных лимфатических узлов (N) свойственно распространение по путям лимфооттока, а для отдаленных метастазов во внутригрудные лимфатические узлы (M) характерно их хаотичное поражение с более редким поражением превакулярных и парааортальных групп. При радионуклидных методиках

определялось очаговое накопление РФП в проекции внутригрудных, паховых, шейных, поднижнечелюстных лимфатических узлов с коэффициентом SUV был более 2,5 при проведении ПЭТ/КТ с 18-ФДГ.

5. При оценке динамики изменений лимфатических узлов компьютерная томография характеризует их форму и размеры, а радионуклидные методики позволяют увидеть и количественно оценить характер накопления радиофармпрепарата, отображающего изменения метаболизма при лимфаденопатиях.

6. Предложенный алгоритм дифференциальной диагностики внутригрудных лимфаденопатий, состоящий из 4 этапов, включающий в себя структурно-анатомические, функциональные и лабораторно-инструментальные методики, позволяет достоверно определить характер поражения лимфатических узлов у больных с саркоидозом, лимфомами и при их метастатическом поражением.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики внутригрудной лимфаденопатии необходимо применять структурно-анатомические компьютерные томографические методы исследования органов грудной клетки (КТ), которые позволяют выявить надключичные, паратрахеальные (верхние и нижние), превакулярные, ретротрахеальные, пара- и субаортальные, бифуркационные, параэзофагеальные, бронхопульмональные лимфатические узлы.
2. Для функциональной оценки метаболизма внутригрудных лимфатических узлов и активности патологического процесса следует применять радионуклидные методики лучевого обследования (ПЭТ, ОФЭКТ), а при возможности – совмещенные методики (ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ).
3. Для дифференциальной диагностики внутригрудной лимфаденопатии при компьютерной томографии необходимо оценивать такие характеристики лимфатических узлов, как положение, форма, размер, количество лимфатических узлов, а также наличие пакетов, конгломератов.
4. После предположения причины внутригрудной лимфаденопатии необходимо выполнение дополнительных лабораторно-инструментальных методов обследования больных, целесообразные для предполагаемой нозологии, включая биопсию.
5. При оценке динамики патологических изменений внутригрудных лимфатических узлов необходимо определять их характеристики, как структурно-анатомических при компьютерной томографии, так и функциональные при радионуклидных методиках.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представленная в диссертационной работе статистическая модель дифференциальной диагностики описывает только три патологических процесса. При увеличении количества групп (необходимо описать все заболевания, которые являются причиной синдрома внутригрудной лимфаденопатии) увеличится количество признаков, необходимых для дифференциальной диагностики, следовательно, и количество пациентов для проведения этого исследования. Также усложнится математический алгоритм, что, по всей вероятности, потребует написание компьютерной программы. Однако подобное исследование позволит создать полный алгоритм дифференциальной диагностики внутригрудной лимфаденопатии, который позволит с высокой точностью планировать тактику диагностики и лечения пациентов в соответствии с существующими стандартами.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

18-ФДГ	18-фтордезоксиглюкоза
EBUS	Эндобронхиальное ультразвуковое исследование
EBUS–TBNA	Чрезбронхеальная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем EBUS
EUS	Чрезпищеводное ультразвуковое исследование
HU	Единицы Хаунсфилда
IASLC	Международная ассоциация изучения рака легкого
MIP	Проекция максимальных интенсивностей
SUV	Стандартизированный уровень захвата
ВИ	Взвешенное изображение
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВРКТ	Высокоразрешающая компьютерная томография
ГБ	Городская больница
ГКС	Глюкокортикостероиды
ДИЭКТ	Двухизотопная эмиссионная компьютерная томография
КТ	Компьютерная томография
МИБИ	2–метоксиизобутилизонитрил
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ОФЭКТ	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОФЭКТ/КТ	Совмещенная однофотонная эмиссионная и компьютерная томография
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ/КТ	Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография
РФП	Радиофармпрепарат



СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
Стд.	Стандартное
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЭКГ	Электрокардиография

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян А.О. Оптимизация количественной обработки данных позитронной эмиссионной компьютерной томографии с 18F-ФДГ у больных раком легкого / [Аветисян А.О. и др.] // Современные технологии в медицине. №1. – 2012. С.44-48
2. Автаева М. В. Морфометрический анализ размеров и количества лимфатических узлов у человека по данным магнитно-резонансной томографии / Автаева М. В., Тулупов А. А., Летягин А. Ю. // Вестник НГУ. №3(4). - 2005. С. 16-20
3. Аль-Ради Л.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / [Аль-Ради Л.С. и др.] // М., 2014. - 296 с.
4. Баранова О.П. Саркоидоз легких – дифференциальная диагностика, лечение [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://hospital.primexpo.ru/media/46/conference/6\\_баранова\\_лэнэкспо.pdf](http://hospital.primexpo.ru/media/46/conference/6_баранова_лэнэкспо.pdf)
5. Баулин И.А. Компьютерно-томографическая оценка формирования переднего спондилодеза при использовании титановой блок-решетки у больных инфекционным спондилитом. Автореф. дис. канд. мед.наук: 03.00.13 / Баулин Иван Александрович. - Спб. - 2015. 24С.
6. Гаврилов П.В. Рентгенологическая картина туберкулеза и ВИЧ у взрослых. Материалы IV Международного Конгресса и Школы для врачей «Кардиоторакальная радиология» (19-20 февраля 2016).
7. Гайворонский И. В. Анатомия и физиология человека / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук, А. И. Гайворонский. — 6-е изд., перераб. и доп. — М. : Издательский центр «Академия», 2011. — 496 с.

8. Гайтон А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон, Дж.Э. Холл / Пер. с англ. под ред. В.И.Кобрина. – М.: Логосфера, 2008. –с 206-212.
9. Давыдов Г.А. Радионуклидная диагностика в онкологии. Аналитический обзор [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rosoncweb.ru/library/radiology/005.pdf>
10. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях // Справочник поликлинического врача [Электронный ресурс]. – 2005. - №2(3) - Режим доступа:
11. Дворецкий Л.И. Лимфаденопатия: от синдрома к диагнозу / Л.И. Дворецкий // Русский медицинский журнал [Электронный ресурс]. - Электрон. журн. – 2014. - №4. - С. 310 - Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles/diagnostika/Limfadenopatiya\\_ot\\_sindroma\\_k\\_diagnozu/#ixzz4EиJZr79K](http://www.rmj.ru/articles/diagnostika/Limfadenopatiya_ot_sindroma_k_diagnozu/#ixzz4EиJZr79K)
12. Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации) / Под ред .Чучалина А.Г., 2014. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.pulmonology.ru/download/Sarcoidos2014\\_ok.docx](http://www.pulmonology.ru/download/Sarcoidos2014_ok.docx)
13. Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. – Л.: Медгиз, 1952. – 336 с.
14. Заболотская Н. В. Применение УЗИ для оценки состояния поверхностных групп лимфатических узлов / Н.В. Заболотская // SonoAce International. - №5 – 1999. С. 46-50
15. Зайков С.В. Дифференциальная диагностика синдрома лимфаденопатии // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2012. - № 4 (53). - С. 16-24.
16. Зедгенидзе Г.А. Клиническая лимфография / Г.А. Зедгенидзе, А.Ф. Цыб / Акад. мед. наук СССР. - М: Медицина, 1977. - 288 с.
17. Зерховный И. Лимфатическая система // Общее руководство по радиологии / Под. ред. HolgerPettersson. М., 1996. С. 871-889.

- 18.Зубовский Г. А. Гаммасцинтиграфия / Г.А. Зубовский – М. : Медицина, 1978. - 251 с.
- 19.Зыков Е.М. Рациональное использование ПЭТ и ПЭТ/КТ в онкологии / Е.М. Зыков, А.В. Поздняков, Н.А. Костеников // Практическая онкология. - №15(1). – 2014. С.31-36
- 20.Казакевич В.И. Ультразвуковое исследование органов грудной клетки в торакальной онкологии: Дисс. док. мед. наук. М. – 2013. 263С.
- 21.Канаев С.В. Опыт использования одновременной двухизотопной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом и  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом при обследовании больных немелкоклеточным раком легкого / [Канаев С.В. и др.] // Вопросы онкологии. – № 58(3). – 2012. С. 346-351
- 22.Канаев С.В.. Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и рентгеновской компьютерной томографии в диагностике метастатического поражения лимфоузлов у больных немелкоклеточным раком легкого / [Канаев С.В. и др.] // Вопросы онкологии. – №60(3). – 2014. С. 476-481.
- 23.Клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий / [Меликян А.Л. и др.]; Под рук. акад. В.Г.Савченко; ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России. - М. – 2014. - 38 С.
- 24.Козлов В.И. Анатомия лимфоидной системы и путей оттока лимфы : Учеб.пособие/В.И. Козлов, И.Л. Кривинский. – М.: Изд-во РУДН, 2005. - 56 с.
- 25.Коновалов В.К. Аэрозольная КТ-лимфография внутригрудных лимфатических узлов в эксперименте. [В.К. Коновалов и др.]. Материалы 4-го российского научного форума Радиология-2003 (15-18 апреля 2003 г.)
- 26.Королев В.Н. Трансэзофагеальная ультрасонография в диагностике злокачественных новообразований органов средостения / [Королев В.Н.

- и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - № 10. - 2011. С. 59-64.
27. Косых Н.Э. К вопросу о применении САД-систем в ядерной медицине / [Косых Н.Э. и др.] // Научный электронный архив. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://econf.rae.ru/article/7101>
28. Кузьмичев В.А. Интраоперационная ультразвуковая диагностика новообразований средостения / [В.А. Кузьмичев и др.] // Альманах клинической медицины. - № 21. – 2009. С.37-41
29. Лазарева Я.В. Компьютерная томография в диагностике туберкулеза органов дыхания: Автореф. дис. на соиск. учен. степ. — М., 2002, с. ил. — 21 с.
30. Линник Н. И. Особенности программного обеспечения визуализации и денситометрии внутригрудных лимфоузлов при многосрезовой компьютерной томографии / Линник Н. И. // Український пульмонологічний журнал.- № 1.- 2016. С53-56
31. Лишманова Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: СТТ, 2004. 394 с.
32. Лучевая диагностика в гинекологии: Руководство для врачей / Под ред. Г.Е. Труфанова, В.О. Панова. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. 589 С.
33. Лучевые методы исследования и лучевая анатомия органов дыхания: учеб. пособие для студ. мед. вузов / В.В. Аксёнов, Е.В. Котляров, Ю.Т. Игнатъев, И.П. Громут В.Г. Шаляпин, Н.В. Климова, Т.В. Зуевская, М.С. Андрюхина; Издательский центр Ханты – Мансийский государственный медицинский институт – Ханты – Мансийск:
34. Марусина М.Я. Современные виды томографии. Учебное пособие. Марусина М.Я., Казначеева А.О. – СПб: СПбГУ ИТМО, 2006. – 132 с.
35. Марусина М.Я. Современные виды томографии. Учебное пособие. Марусина М.Я., Казначеева А.О. – СПб: СПбГУ ИТМО, 2006. – 132 с.

36. Меликян А.Л. Неопухолевые лимфаденопатии: Дисс. Докт. Мед. Наук: Меликян А.Л. - М. - 2008. – 320 С.
37. Морозов С.П. Мультиспиральная компьютерная томография в многопрофильном стационаре. Учебно-методическое пособие. Морозов С.П., Насникова И.Ю., Терновой С.К. М. – 2009. 97 С.
38. Нажмудинов Р.А. Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии - рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) в предоперационном стадировании немелкоклеточного рака лёгкого. Дис. ... канд. мед.наук: 14.01.12, 14.01.13 / Нажмудинов Рустам Асульдинович. С-Пб. - 2015. 110 С.
39. Новиков А.И. Онкологические заболевания органов грудной клетки Книга 5. Учебное пособие / под ред. А.И.Новикова, Жильбера Массарда и др. – Омск: изд-во Центра МО и ИТ ОмГМА, 2008. – 255 с.
40. Новицкий А.В. Результаты применения совмещённой позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в стадировании больных злокачественными лимфомами / А.В. Новицкий, В.В. Тыренко, И.В. Бойков, Д.А. Горностаев // Medline.Ru. -№12.- 2011. С. 598-609
41. Оптическая биомедицинская диагностика. В 2 т. Т.2 / Пер. с англ. Под ред. В.В. Тучина. – М.: Физматлит, 2007. – С. 197-214.
42. Паша С.П. Радионуклидная диагностика / Паша С.П., Терновой С.К. / М.: ГЭОТАР-медиа, 2008, 204 с.
43. Петренко В.М. Лимфатическая и лимфоидная системы: определение / В.М. Петренко // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – N4 (12). – С. 12–20.
44. Пивник А.В. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий при ВИЧ/СПИД/ Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Пархоменко Ю.Г. и др. // Тер. арх. – №4 – 2006. С 28-32

45. Поддубская Е.В. Дифференциальная диагностика опухолевого поражения лимфатических узлов средостения: Дисс. Докт. Мед. Наук: Поддубская Е.В. – М. - 1994. - 237 С.
46. Привес М.Г. Анатомия человека / М.Г. Привес, Н.К. Лысенков, В.И. Бушкевич/ Издание девятое под ред. М.Г. Привеса. – М.: Медицина. 1985. С. 454-470.
47. Розенштраух Л. С. Рыбакова Н. И. Виннер М. Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. — М.: Медицина, 1978. — С. 65-66
48. Рудас М.С. Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике. Учебно-методическое пособие / Рудас М.С., Насникова И.Ю. Москва, 2007. 45 С.
49. Рытов В.Г. Взгляд из рентгеновского кабинета на совместную работу с онкоторакальным хирургическим отделением [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://radiomed.ru/en/node/9395> - 2011
50. Саркоидоз. Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Н.А. Мухина. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. — 128 с. — 18 ил.
51. Сетдикова Н.Х. Иммунодефициты/ Н.Х. Сетдикова [Электронный ресурс]- М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011 - Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/970409039V0008.html>
52. Славова, Ю. Е. Перспективы рентгенодиагностики пневмонии с оценкой состояния внутригрудных лимфатических узлов по данным цифровой флюорографии и мультислайсовой компьютерной томографии / Ю. Е. Славова, Г. В. Трубников, В. К. Коновалов // Пульмонология. - 2009. - № 3. - С. 65-71.
53. Старшинова А.А. Диагностика туберкулеза внутригрудных лимфоузлов парааортальной группы. (Малая форма): Автореф. дисс. канд. мед. наук. — СПб. 2005. — 21 с

54. Терещенко С. Ю. Шейная лимфаденопатия инфекционной этиологии у детей: вопросы дифференциальной диагностики // Детские инфекционные болезни. – 2013. - №1. – С. 36-42.
55. Тернова С.К. Основы лучевой диагностики и терапии: Национальное руководство / С.К. Тернова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 992 С.
56. Трофимова Е.Ю. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов / Е.Ю. Трофимова // SonoAceInternational. - №18. - 2008. С. 59-64
57. Труфанов Г.Е. Магнитно-резонансная томография. Руководство для врачей. – М.: Фолиант. 2007. – 688 С.
58. Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика. В 2-х томах. Том 1 [Электронный ресурс] / Акиев Р.М. и др. Под ред. Г.Е. Труфанова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
59. Тюрин И.Е. Дифференциальная диагностика новообразований средостения/ И.Е. Тюрин, С.Ю. Евграфова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология [Электронный ресурс]. - Электрон. журн. – 2010. - №4. - С. 16-22- Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_4\\_2010\\_16.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2010_16.pdf)
60. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов дыхания / И.Е. Тюрин // Атмосфера. Пульмонология и аллергология [Электронный ресурс]. - Электрон. журн. – 2011. - №4. - С. 5-12- Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_3\\_2003\\_11.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_3_2003_11.pdf)
61. Тюрин И.Е. Перспективы развития торакальной радиологии / И.Е. Тюрин // Атмосфера. Пульмонология и аллергология [Электронный ресурс]. - Электрон. журн. – 2011. - №4. - С. 5-12- Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_4\\_2011\\_05.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2011_05.pdf)
62. Тюрин И.Е. Спорные вопросы применения КТ в диагностике малых форм туберкулеза [Электронный ресурс]. – Режим доступа:



- [https://radiomed.ru/sites/default/files/tyurin\\_trudnosti\\_diagnostiki\\_malyh\\_for\\_m.pdf](https://radiomed.ru/sites/default/files/tyurin_trudnosti_diagnostiki_malyh_for_m.pdf)
63. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей. [Аксенова В.А. и др.]. – Изд.1. – 2014. 32 С.
64. Флорикян А.К. Современные аспекты диагностики новообразований средостения / А.К. Флорикян // Международный медицинский журнал. Хирургия – 2003. - №4. – С. 63-68
65. Хаитов Р.М. Аллергология. Клинические рекомендации // Хаитов Р.М., Ильина Н.И. - М.: ГЭОТАР – Медия, 2006.- 240 с.
66. Харченко В. П. Магнитно-резонансная томография в диагностике злокачественных лимфом грудной клетки / [Харченко В. П. и др.] // Медицинская визуализация. - № 2.- 2000. С. 29-33
67. Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза / [Чучалин А.Г. и др.] // М., 2016. - 50 с.
68. Шалина Т.И. Лимфатическая и иммунная системы / Т.И. Шалина, Л.А. Петрова. – Иркутск.: изд-во ГБОУ ВПО ИГМУ. 2012. – 28 С.
69. 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. - №26(1). – 2011. С.114-117.
70. Широхова Н. М. Возможности ультразвуковой диагностики заболеваний органов дыхания / Широхова Н. М., Карабиненко А. А., Сафонов Д. В. // Лечебное дело. - №1- 2008. С.52-56.
71. Ширяев С.В. Опыт применения и перспективы позитронной эмиссионной томографии в онкологии // Материалы конференции лучевая диагностика и интервенционная радиология в клинической онкологии. Европейская школа по онкологии (ГУ РОНЦ, Москва, 16-17 мая 2006 г.). Москва, 2006. С. 24-34.

- 72.Щербина О.В. Современные методы лучевой диагностики: однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография / О.В.Щербина // Международный медицинский журнал. - №1. – 2007. С. 108-116
- 73.Яблонский П.К. Диагностическая ценность компьютерной томографии в оценке регионарного метастазирования немелкоклеточного рака легкого, осложненного вторичным инфекционным процессом / Яблонский П.К, Павлушков Е.В. // Medline.Ru [Электронный ресурс]. – Электрон. журн. – №7. 2006. С398-414 - Режим доступа: [http://www.medline.ru/public/pdf/7\\_039.pdf](http://www.medline.ru/public/pdf/7_039.pdf)
- 74.Andronikou S. CT scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children / [Andronikou S. et al.] // *Pediatr Radiol.* – №34(3). - 2004. С. 232-236.
- 75.Ansella M.A. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy / Stephen M.A., James O.A. // *Mayo Clin Proc.* - №87(6). – 2012. С.571–580.
- 76.Bar-Shalom R. Camera-based FDG PET and <sup>67</sup>Ga SPECT in evaluation of lymphoma: comparative study / [Bar-Shalom R. et al.] // *Radiology.* - №227. – 2003. С.353–360
- 77.Bauer H.J., Lofgren S. Questionnaire for prevalence reports on sarcoidosis. *Acta Med Scand Suppl* 1964 Jan;425:102.
- 78.Bernard M. Karnath. Approach to the patient with lymphadenopathy // *Hospital Physitian.* – 2005. - №6. – С. 29-33.
- 79.Biederer J. MRI of the Lung – ready ... get set ... go! / [Biederer J. et al.] // *Magnetom Flash .* - № 1. – 2011. С 6-15
- 80.Biggi A. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers / [Biggi A. et al.] // *J. Nucl. Med.* - №54(5). – 2013. С.683-690

81. Birim O. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer / [Birim O. et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – № 79. - 2005. C. 375-382
82. Cense HA. Lymphatic drainage routes of the gastric cardia visualized by lymphoscintigraphy / [Cense HA. et al.] // *J Nucl Med.* - №45. – 2004 C.247–252.
83. Choi M.Y. Distinction between benign and malignant causes of cervical, axillary, and inguinal lymphadenopathy: value of Doppler spectral waveform analysis / Choi MY, Lee JW, Jang KJ. // *Am J Roentgenol.* - №165 – 1995. C 981–984.
84. Christoph F.D. 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 / [Christoph F.D. et al.] // *Thorac Dis.* - №7(9). – 2015. C. 311-325
85. Chukwuezi F. Relationship between patients showing multiple lymphadenopathy and hiv infection in Onitsha metropolis, Anambra state, Nigeria // *The Experiment/* - 2013. - № 13(2). C. - 834-836.
86. Cohade C. Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on 18F-FDG PET/CT / [Cohade C. et al.] // *J Nucl Med.*- №44(2). – 2003. C.170-176.
87. Colella S. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of lung cancer / [Colella S et al.] // *Endosc Ultrasound.* – №3 – 2014. C205-212.
88. Demura Y. 18F-FDG Accumulation with pet for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax / [Demura Y. et al.] // *J. Nucl. Med.* – № 44(4). – 2003. C. 540-548
89. Diagnostic biopsy of lymph nodes of the neck, axilla and groin: rhyme, reason / [Moor JW et al] // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2008. - №90(3). – C. 221.
90. Drake W.P., Newman L.S. Mycobacterial antigens may be important in sarcoidosis pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2006 Sep;12(5):359—63.

91. Drent M., Costabel U. Sarcoidosis. European Respiratory Society 2005;341 C.
  92. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a retrospective analysis of 228 patients / [Ozan Usluer et al] // Turk Gogus Kalp Dama. – 2015. - №23(3). – C. 507-513
  93. Evaluation of peripheral lymphadenopathy with excisional biopsy: six-year experience / [Esra Akyüz Özkan et al] // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. - №8(11). – C. 15234-15239
  94. Even-Sapir E. Gallium-67 scintigraphy: A cornerstone in functional imaging of lymphoma / Even-Sapir E, Israel O. // Eur J Nuc Med Mol Imaging. - №30. – 2003. C65–81.
  95. Feigin DS. Improving specificity of computed tomography in diagnosis of malignant mediastinal lymph nodes / [Feigin DS et al.] // J Comput Tomogr. №9. – 1985. C.21–32.
  96. Ferrer R. University of Texas Health Sciences Center at San Antonio // Am Fam Physician. – 1998. - № 58(6). – C. 1313-1320.
  97. Fijten GH. Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup / Fijten GH, Blijham GH. // J Fam Pract. – 1988. - №27. – C. 373.
  98. Ganatra R.D. The Future of Nuclear Medicine / Ganatra R.D. // World Journal of Nuclear Medicine.- №1. - 2002. C. 86-88.
  99. Goldstraw P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. London, October 1996 // Lung Cancer. - 1997. - Vol. 18. - P. 107-111.
  100. Herth F.J.F Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions / [Herth F.J.F et al.] // Europ. Resp. J. - № 28. – 2006. C. 1264–1275.
  101. Higashi K. Comparison of Fluorine-18-FDG PET and Thallium-201 SPECT in evaluation of lung cancer CT / [Higashi K. et al.] // J. Nucl. Med. – №39. - 1998. C. 9-15
- [http://old.consilium-medicum.com/media/refer/05\\_02/3.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/refer/05_02/3.shtml)

102. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M.ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:C736—755.
103. Hürter T. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results / Hürter T., Hanrath P. // *Thorax*. - № 47 – 1992. C 565-567.
104. Ingui CJ. Infection scintigraphy: added value of single-photon emission computed tomography/computed tomography fusion compared with traditional analysis / Ingui CJ, Shah NP, Oates ME. // *J Comput Assist Tomogr.* – 31. – 2007. C.375–380.
105. Jürgen Biederer. General Requirements of MRI of the Lung and Suggested Standard Protocol / Springer-Verlag Berlin Heidelberg № 1. – 2009. C. 3-16
106. K. Pulasani. Evaluation of Mediastinal Mass Lesions Using Multi-detector Row Computed Tomography and Correlation with Histopathological Diagnosis / K. Pulasani, I. Narayanaswamy, H V Ramprakash // *International Journal of Scientific Study.* – 2015. - №3(6). – C. 156-163
107. Kerr KM. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging / [Kerr KM. et al.] // *Thorax*. - №47(5). – 1992. C.337-341
108. Kim WS. Pulmonary tuberculosis in children: evaluation with CT / [Kim WS. et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* - №168(4). – 1997. C. 1005-1009.
109. Kupperts R. The Hodgkin and Reed-Sternberg cell / R. Kupperts, M.L. Hansmann // *J. Biochem. Cell. Biol.* – 2005. – №37. – C.511– 517
110. Landwehr P. MR imaging of the chest: mediastinum and chest wall / Landwehr P., Schulte O., Lackner K. // *Eur Radiol.*- №9. – 1999. C.1737-44.
111. LangHeiner O. Clinical Relevance of Positron Emission Tomography (PET) in Treatment Control and Relapse of Hodgkin's Disease / [LangHeiner O. et al.] // *Strahlentherapie und Onkologie.* - №177(3). – 2001.C. 138–144

112. Lerman H. Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer / [Lerman H. et al.] // J Nucl Med.- №48. – 2007. C.201–206.
113. Lerman H. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT / [Lerman H. et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - №33. – 2006. C.329–337
114. Lymphadenopathy and Malignancy/ Andrew W. Bazemore, Douglas R. Smucker // American family physician. – 2002. - № 11(66). - C. 2103-2110.
115. MacManus MP. Imaging with F-18 FDG PET is superior to Tl-201 SPECT in the staging of non-small cell lung cancer for radical radiation therapy / [MacManus MP. et al.] // Australas Radiol. - №45(4). – 2001. C. 483-490.
116. Magnetic Resonance Imaging, 3rd Edition. Eds DD Stark and WG Bradley. St. Louis: Mosby Publishing Co., 1999 C. 88-377
117. Molin D. Bystander cells and prognosis in Hodgkin lymphoma. Review based on a doctoral thesis / D. Molin // Ups. J. Med. Sci. – 2004.–№ 109. – C.179–228
118. Nomori H. Sentinel node identification in clinical stage Ia non-small cell lung cancer by a combined single photon emission computed tomography/computed tomography system / [Nomori H. et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. - №134. – 2007. C.182–187
119. Ohno Y. Metastases in mediastinal and hilar lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer: quantitative and qualitative assessment with STIR turbo spinecho MR imaging / [Ohno Y. et al.] // Radiology. - № 231. – 2004. C. 872–879
120. Ohno Y. 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 / [Ohno Y. et al.] // Radiology.- №231 (3). – 2004. C. 872-879.

121. Ohno Y. Multiphase ECG-triggered 3D contrast enhanced MR angiography: utility for evaluation of hilar and mediastinal invasion of bronchogenic carcinoma / [Ohno Y. et al.] // *J Magn Reson Imag.* - №13 (2) . – 2001. C.215-224.
122. Okur A. The Value of STIR MRI Sequence in the Characterization of Mediastinal Lymph Nodes / [Okur A. et al.] // *Acta Med Anatol.* - №1(1). – 2013. C.1-6
123. Palumbo B. <sup>67</sup>Ga-SPECT/CT with a hybrid system in the clinical management of lymphoma / [Palumbo B. et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* - №32. – 2005. C.1011–1017.
124. Pierre V. In-Vitro High-Resolution Ultrasonography of Benign and Malignant Lymph Nodes: A Sonographic-Pathologic Correlation / V. PIERRE et al. // *Investigative Radiology.* – №28(8). 1993. C 698-705.
125. Plat G. Endobronchial ultrasound and positron emission tomography positive mediastinal lymph nodes / [Plat G et al.] // *Eur Respir J.* - №27. – 2006 C. 276-281.
126. Primary Care Medicine: Office Evaluation and Management of the Adult Patient, 6th Edition. // Allan H. Goroll, Albert G. Mulley Jr. – LWW 2009. - 1613 C.
127. Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 / [Chau I et al] // *Br J Cancer.* – 2003. - №3(88). – C. 354.
128. Regional lymph node classification for lung cancer staging // *Chest* / - 1997. - № 6(111). C. - 1718–1723
129. Richner S. Peripheral lymphadenopathy in immunocompetent adults / Richner S, Laifer G // *Swiss Med Wkly.* - 2010 № 140(7-8). – C. 98-104.
130. Rouviere H. Anatomie des lymphatiques de l'Homme / Paris: Masson, 1932. – 189 C.
131. Rusch V. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of

- the TNM Classification for Lung Cancer / [V. Ruschet et al] // Journal of Thoracic Oncology / -2009. - № 4(5). С. 568-577
132. Sarcoidosis / Ed. by M.Drent, U.Costabel. — Monography ERS, 2005; 32 С.
133. Satoh H. Metastatic lung cancer without regional lymph node swelling Group / [Satoh H.et al.] // Chest. - №120(2). – 2001. С689-690
134. Segall GM. FDG PET imaging in patients with lymphoma: a clinical perspective / GM. Segall // J Nucl Med.-№ 42(4). – 2001. С.609-610.
135. Seon Y.Y. Dual-Energy CT in the Assessment of Mediastinal Lymph Nodes: Comparative Study of Virtual Non-Contrast and True Non-Contrast Images / [Seon Y.Y. et al.] // Korean J Radiol. - №14(3). – 2013. С.532-539
136. Shashi Sahai. Lymphadenopathy // Pediatrics in Review [Электронныйресурс] – 2013. - № 34. – 216 С. - Режимдоступа: <http://pedsinreview.aappublications.org/content/34/5/216>
137. Shenoy P. Surveillance computed tomography scans for patients with lymphoma: is the risk worth the benefits? / [Shenoy P. et al.] // Clin Lymphoma Myeloma Leuk.- №10(4). – 2010. С.270-277.
138. Shiraishi S. Quantitative analysis and effect of attenuation correction on lymph node staging of non-small cell lung cancer on SPECT and CT / [Shiraishi S. et al.] // AJR Am J Roentgenol. №186. – 2006. С.1450–1457.
139. SobinL.H. TNM classification of malignant tumours 7th ed/ edited by L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, and Ch. Wittekind // UICC, –2010. - 310 С.
140. Takenaka D. Differentiation of metas-tatic versus non-metastatic mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer using respira-tory-triggered short inversion time inversion recovery (STIR) turbo spin-echo MR imaging / [Takenaka D. et al.] // Eur J Radiol. № 44 (3). – 2002. С. 216- 224.
141. The predictive value of epidemiological characteristics, clinical and laboratory findings in adult lymphadenopathy etiology / [S. Akinci et al] //



- European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2015. - №19. – C. 2973-2977
142. The Profile of Lymphadenopathy in Adults and Children / [Darnal H K et al] // *Med J MalaYSia*. – 2005. - №5(60). – C. 590-598
  143. Toloza EM. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence / Toloza EM, Harpole L , McCrory DC // *Chest*. - №123. – 2003. C.137-146
  144. Torralba K.D., Quismorio Jr. F.P. Sarcoidarthritis: a review of clinical features, pathology and therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003 Jun;20(2):95—103.
  145. Webb WR. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group / [Webb WR et al.] // *Radiology*. - №178(3).- 1991. C.705-713
  146. Wells RG. Comparing filtered backprojection and ordered-subsets expectation maximization for small-lesion detection and localization in <sup>67</sup>Ga SPECT / [Wells RG. et al.] // *JNuclMed*. - №41(8). – 2000. C. 1391-1399
  147. Wernecke K. Mediastinal tumors: evaluation with suprasternal sonography / Wernecke K., Peters. P.E., Galanski M. // *Radiology*. - № 159 – 1986. C. 405-409
  148. White RD. Anatomy of the deep lymphatic system — key to lymphatic drainage // *Journal of the Australian Traditional-Medicine Society*. – 2007. №13(1). C. 19-22
  149. Wilandi Jacobs. The problem of HIV-related lymphadenopathy. Lymphadenopathy is a common condition in patients with HIV infection. // *MMed (Surg)*. – 2010. - №8(28). – C. 364-366.
  150. Yang A. Experimental and clinical observations of <sup>99m</sup>Tc-MIBI uptake correlate with P-glycoprotein expression in lung cancer / [Yang A. et al.] // *Nucl Med Commun*. - № 28. – 2007. C. 696–703

151. Young J.Ch. Ultrasound elastography for evaluation of cervical lymph nodes / Young J.Ch., Jeong H.L., Jung H.B. // Ultrasonography. - №34(3) – 2015. C 157-164