Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОВАЛЕВА ЕКАТЕРИНА ВЯЧЕСЛАВОВНА

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

14.01.12 – Онкология
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Данзанова Татьяна Юрьевна
доктор медицинских наук
Зейналова Первин Айдын Кызы

Москва – 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 11
1.1 Общие сведения о лимфопролиферативных заболеваниях 11
1.2. Методы лучевой визуализации в диагностике лимфом 16
1.3. Ультразвуковая диагностика лимфом 23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 40
2.1. Общая характеристика больных 40
2.2. Методики ультразвукового исследования 51
2.2.1. Ультразвуковое исследование в серошкальном режиме. 51
2.2.2. Ультразвуковая допплерография 53
2.2.3. Ультразвуковая эластография 53
2.2.4. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением 56
2.3 Другие методы лучевой диагностики 58
2.3.1 Позитронно-эмиссионная томография совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией 59
2.3.2 Рентгеновская компьютерная томография 59
2.3.3 Магнитно-резонансная томография 60
2.4 Статистическая обработка результатов 60
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ 62
3.1. Ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов в В-режиме и режиме допплеровского картирования. 62
3.2. Ультразвуковая эластография в дифференциальной диагностике измененных периферических лимфатических узлов 75
3.2.1. Компрессионная эластография 75

3.2.2. Эластография сдвиговой волной 78
3.3. Ультразвуковое исследование измененных периферических лимфатических узлов с контрастным усилением. 86
3.4. Оценка возможностей ультразвукового исследования в диагностике лимфопролиферативного поражения периферических лимфатических узлов в сравнении с другими методами лучевой диагностики 92
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ 97
4.1. Возможности ультразвукового исследования в В-режиме и в режиме допплеровского картирования в промежуточной оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических лимфатических узлов 98
4.2. Возможности ультразвуковой эластографии в промежуточной оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических лимфатических узлов 106
4.3. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в промежуточной оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических лимфатических узлов 111
4.4. Сравнительная характеристика мультипараметрического ультразвукового исследования с другими методами лучевой диагностики 116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 125
ВЫВОДЫ 143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Лимфопролиферативные заболевания — морфологически неоднородная группа злокачественных опухолей, включающая лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), характеризующаяся поражением лимфатических узлов (ЛУ) нескольких анатомических зон и экстралимфатическими (органными) поражениями [33]. Лимфомы составляют 4,8% в структуре онкологической заболеваемости России [15]. Заболеваемость лимфомами увеличивается во всем мире. Результаты исследований показали, что распространенность в развитых странах выше, чем в развивающихся [110].

Обязательным этапом обследования пациента с подозрением на лимфопролиферативное заболевание является лучевая диагностика, которая представляет собой комплексное применение сразу нескольких методов исследования. В настоящее время общепринятым стандартом диагностики лимфомы является биопсия ЛУ. Своевременная неинвазивная дифференциальная диагностика лимфопролиферативного поражения ЛУ с другими состояниями крайне важна для быстрого принятия решения о характере ведения пациента с данным симптомокомплексом [17].

К основным методам лучевой диагностики лимфом, по данным Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний от 2018 г. [29], относятся следующие модальности: рентгенография органов грудной клетки; рентгеновская компьютерная томография (РКТ) шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием; ультразвуковое исследование периферических, внутрибрюшных, забрюшинных ЛУ и органов брюшной полости. При наличии показаний [29] дополнительно применяются: рентгенография и сцинтиграфия костей скелета; РКТ/ магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга; позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с РКТ (ПЭТ/КТ).

Наиболее удобным в выявлении и первоначальной дифференциальной диагностике измененных поверхностных ЛУ является ультразвуковое исследование. Данный метод лучевой диагностики характеризуется доступностью, безопасностью и относительно низкой стоимостью. Современное высокотехнологичное ультразвуковое исследование не уступает по диагностическим возможностям другим методам лучевой визуализации [14]. Создание новых ультразвуковых технологий, таких как эластография и ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ), позволяет более детально изучить структуру пораженных периферических ЛУ с последующим предварительным определением причины возникновения лимфаденопатии.

Для решения проблем избыточного и недостаточного лечения злокачественных лимфом необходимы объективные методы ранней оценки и прогнозирования эффективности лечения. В данном аспекте общепринятыми методами лучевой диагностики являются РКТ с внутривенным контрастированием и ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (^{18}F-ФДГ). Однако, вышепредставленные модальности обладают некоторыми недостатками, такими как высокая стоимость и неблагоприятное воздействие ионизирующего излучения. В связи с этим повторное исследование не может проводиться через короткий промежуток времени [41, 88, 95]. Ультразвуковая диагностика лишена данных недостатков. Следовательно, эхографию с использованием всех современных технологий возможно применять даже после одного цикла химиотерапии.

В настоящее время в мире недостаточно изучены ультразвуковые дифференциально диагностические признаки измененных периферических ЛУ, основанные на результатах эластографии и КУУЗИ. В большинстве международных публикаций поверхностные ЛУ, пораженные при лимфомах и метастазах, включены в единую группу злокачественных изменений ЛУ в целях их дальнейшей дифференцировки с доброкачественными изменениями ЛУ. Также, на данный момент существуют лишь единичные работы, посвященные

изучению возможностей мультипараметрического ультразвукового исследования в оценке эффективности лечения больных лимфомами с поражением периферических ЛУ [62, 103, 115].

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России создана большая выборка пациентов с лимфопролиферативными изменениями периферических ЛУ и сравнены все выявленные ультразвуковые признаки с аналогичными критериями, зафиксированными при метастатической и реактивной лимфаденопатии, а также оценена динамика данных параметров в ходе лечения больных лимфомами.

Таким образом, все вышеперечисленное обусловливает актуальность исследования и создает основу для ее выполнения.

Цель исследования

Повышение качества ультразвукового исследования за счет использования современных мультипараметрических технологий в диагностике и оценке эффективности лечения лимфопролиферативных заболеваний.

Задачи исследования

1. Изучить возможности ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике периферических ЛУ с лимфопролиферативными, метастатическими и реактивными изменениями.
2. Оценить возможности использования КУУЗИ в диагностике больных лимфопролиферативными заболеваниями с поражением периферических ЛУ.
3. Сравнить информативность мультипараметрического ультразвукового исследования измененных периферических ЛУ с данными, полученными при РКТ, МРТ, ПЭТ/КТ.
4. Оценить возможности применения ультразвуковой эластографии и КУУЗИ в оценке эффективности лечения лимфопролиферативных заболеваний с поражением периферических ЛУ.

5. Определить информативность мультипараметрического ультразвукового исследования в оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических ЛУ.

Научная новизна

Впервые в России на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на большой группе пациентов успешно разработан комплекс критериев, позволяющий наиболее корректно охарактеризовать изменения в периферических ЛУ с использованием сочетанных ультразвуковых технологий. Впервые в России на большом клиническом материале изучены эластические свойства периферических ЛУ с лимфопролиферативными изменениями. Также впервые в России определена роль мультипараметрического ультразвукового исследования с учетом изменений эластических свойств и параметров КУУЗИ ЛУ в оценке эффективности лекарственного лечения лимфом с поражением периферических ЛУ.

Теоретическая и практическая значимость

Диагностический алгоритм, разработанный на основании результатов проведенного исследования, позволяет повысить качество первичной и уточняющей диагностики лимфопролиферативных и метастатических изменений периферических ЛУ. Ультразвуковая эластография улучшает дифференциальную диагностику первичных лимфом с поражением периферических ЛУ и метастатического поражения у больных с онкологическим заболеванием в анамнезе. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением эластографии и КУУЗИ расширяет диагностические возможности метода и позволяет определить его место в оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических ЛУ. Результаты исследования актуальны для врачей ультразвуковой диагностики, онкологов, химиотерапевтов, хирургов.

Методы и методология исследования

Диссертационная работа основана на проспективном анализе диагностических данных 168 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с лимфопролиферативными, метастатическими и реактивными изменениями периферических ЛУ за период с 2018 по 2020 год. Пациенты разделены на три группы на основании предварительно проведенной гистологической верификации: первая группа (I группа) – 108 пациентов с лимфопролиферативными изменениями периферических ЛУ, вторая группа (II группа) – 30 пациентов с метастатическим поражением периферических ЛУ, третья группа (III группа) – 30 пациентов с реактивными изменениями периферических ЛУ. II и III группы являлись контрольными. Исследование осуществлялось на аппаратах Siemens Acuson S2000 и Philips Affiniti 70, с использованием высокочастотных линейных датчиков с частотой 5 - 12 МГц. Всем 168 пациентам выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование периферических ЛУ, включающее В-режим, цветовое и энергетическое допплеровское картирование, эластографию сдвиговой волной и компрессионную эластографию. При первичном обследовании КУУЗИ выполнялось 17 (15,7%) пациентам из I группы и 8 (26,7%) пациентам из II группы. Полученные результаты сравнивались с данными рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ). Пациентам из III контрольной группы данные методы лучевой диагностики не проводились. Среди 108 первично обследованных пациентов из I группы была оценена динамика у 93 (86,1%). КУУЗИ в динамике проводилось у 15 пациентов. Полученные результаты сравнивали с данными РКТ, ПЭТ/КТ, МРТ.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц «Microsoft Excel», статистических программ STATISTICA for Windows v.10. производителя StatSoft Inc. (США) и SPSS Statistics v.21 производителя IBM (США).

Положения, выносимые на защиту

1. Периферические ЛУ с лимфопролиферативными изменениями более жесткие, чем ЛУ с реактивными изменениями, но эластичнее, чем ЛУ с метастатическим поражением.

2. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включающее В-режим, допплеровское картирование, ультразвуковую эластографию и КУУЗИ, позволяет достоверно провести дифференциальную диагностику между лимфопролиферативными, метастатическими и реактивными изменениями периферических ЛУ с чувствительностью 95,4%, специфичностью 91,7% и точностью 94,0%.

3. В процессе специфической химиотерапии при положительной динамике поверхностные ЛУ с лимфопролиферативным поражением имеют тенденцию к восстановлению своей первоначальной неизмененной формы и структуры, в виде уменьшения жесткости и снижения степени кровоснабжения, которое отображается в изменениях количественных параметров КУУЗИ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций обусловлена достаточным объемом клинического материала (168 пациентов), использованием современных методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа.

Результаты проведённого исследования разработаны и внедрены в клиническую практику отделения ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на XXII Научно-практической конференции «Редкие наблюдения и ошибки инструментальной диагностики» (Москва, 2018 г.); II Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и

терапия» (Москва, 2019 г.); IV Научно-образовательной конференции «Медицинская визуализация в многопрофильном стационаре. Акцент на неинвазивные методы диагностики» (Москва, 2019 г.); XIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019» (Москва, 2019 г.); VIII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) с международным участием (Москва, 2019 г.).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общие сведения о лимфопролиферативных заболеваниях

Злокачественные лимфомы – гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, различающихся по морфологическому строению, иммунологическим, цитогенетическим свойствам, клиническим проявлениям, течению и прогнозу. Лимфопролиферативные заболевания подразделяются на лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ) [6].

НХЛ – большая группа опухолевых новообразований с морфологическим субстратом из лимфоцитов различных иммунологических типов и различных уровней зрелости, соответствующим, как правило, определенным стадиям дифференцировки В- и Т-лимфоцитов. Понятием «НХЛ» объединяют зрелые В- и Т-клеточные лимфомы (новообразования), исключая лимфомы из клеток-предшественников, которые по сути своей представляют разновидности острых лейкозов [6].

Уровень заболеваемости НХЛ колеблется от 2,3 до 18,1 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость в мужской популяции выше, чем в женской. Максимальные уровни заболеваемости регистрируются в пожилом возрасте (старше 75 лет). Отмечается рост заболеваемости за последние 20 лет, особенно в экономически развитых странах. Это связывают как с улучшением диагностических методик, так и с тенденцией к старению населения [12, 22, 25].

На 2018 г. в России заболеваемость злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной тканей составила 20,20 случаев на 100 тыс. населения (среднегодовой прирост заболеваемости – 2,02%) [15]. В России заболеваемость НХЛ в 2018 г. составляла 6,98 на 100 тыс. населения (у мужчин – 7,09 на 100 тыс. населения, у женщин – 6,80 на 100 тыс. населения) [15]. За 10 лет (с 2008 по 2018 гг.) был отмечен прирост лимфопролиферативных заболеваний на

22,73%, причем среди женщин прирост был выше (26,42%), чем среди мужчин (18,78%) [15].

С учетом современных достижений иммуногенетических дисциплин в настоящее время в международной практике используется классификация Всемирной организации здравоохранения с пересмотром от 2016 г. К НХЛ относится множество новообразований из В-клеток, Т-клеток и клеток естественных киллеров [7, 8, 104].

Выделяют также индолентные и агрессивные НХЛ. Разнообразные варианты индолентных НХЛ представлены медленно прогрессирующими опухолями, обладающими своеобразными клиническими особенностями. Индолентными лимфомами считаются фолликулярная (I–II типы), лимфоцитарная, маргинальной зоны (селезенки, нодальные, экстранодальные) и Т-клеточные (грибовидный микоз, ангиоиммуннобластная, анапластическая крупноклеточная лимфома). Опухоли характеризуются благоприятным прогнозом, однако различаются клинически и требуют различных терапевтических подходов [26]. Агрессивные лимфомы – это лимфомы высокой степени злокачественности [4].

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественная опухоль, возникающая при нарушении нормального лимфопоэза В-лимфоцитов в герминальном центре лимфатического узла (ЛУ) [10]. Согласно Классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2016 г. выделяют два различных заболевания: классическая ЛХ, на долю которой приходится 95% всех случаев ЛХ, и нодулярная с лимфоидным преобладанием ЛХ [10, 104].

Общая заболеваемость ЛХ в России на 2018 год отмечена на уровне в 2,18 на 100 тыс. населения (среди мужчин – 2,28 на 100 тыс. населения; среди женщин – 2,10 на 100 тыс. населения) [15].

Классическая ЛХ – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей лимфоидной ткани. Заболеваемость ЛХ в России в 2016 г. составила 2,13 случая на 100 тыс. населения (3129 больных впервые диагностированной ЛХ), смертность – 0,6 случаев на 100 тыс. населения [10]. В странах Европы и

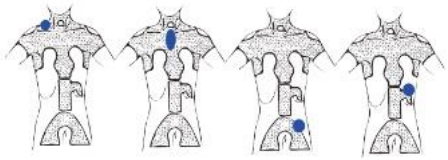
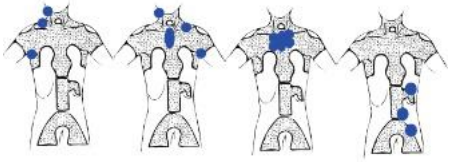
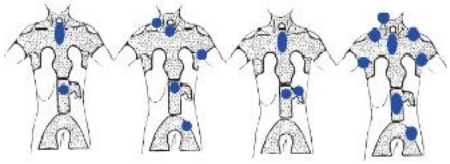
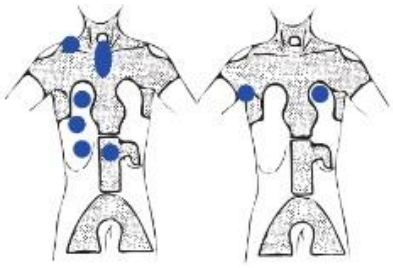
США показатели заболеваемости составляют 2,8 и 2,2 случая на 100 тыс. населения соответственно [5].

К опухолевой популяции классической ЛХ относятся клетки Ходжкина, клетки Березовского–Рида–Штенберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки [10].

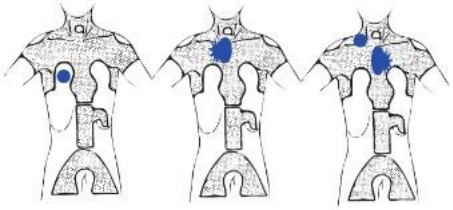
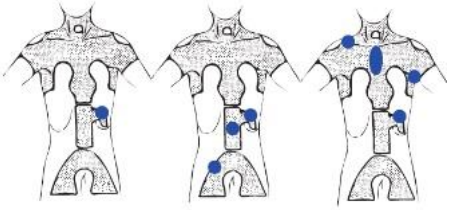
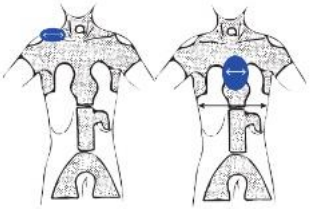
Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием не является вариантом классической ЛХ [10]. Это самостоятельная редкая лимфома (заболеваемость – 1,5 случая на 1 млн населения) с иным патогенезом, иммунофенотипом, клинической картиной, которая отличается индолентным течением [10].

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении больных злокачественными лимфомами. В зависимости от стадии заболевания 80–90% больных ЛХ и 40–50% больных агрессивными НХЛ признаны потенциально курабельными [2, 11, 27]. Использование интенсивных программ лечения привело к увеличению частоты заболеваний, индуцированных предшествующей терапией (вторичные опухоли, органная токсичность), что существенно влияет не только на качество, но и на продолжительность жизни больных. Задача создания малотоксичных программ терапии стала чрезвычайно актуальной [2, 13, 36]. Эффективность использования подобных программ, возможность индивидуализации лечения и уменьшения вероятности развития тяжелых побочных эффектов зависят от точного определения исходных прогностических факторов у каждого больного [2, 11, 27, 28]. Один из важных прогностических факторов для больных злокачественными лимфомами – распространенность опухоли [100]. Точное первоначальное определение стадии заболевания позволяет оптимально сформулировать лечебный план [2]. В настоящее время определение стадии у больных лимфомами осуществляется на основании классификации Ann Arbor в модификации Cotswold [29] (Таблица. 1).

Таблица 1 – Система стадирования лимфом по Ann Arbor (модификация Cotswold) [29]

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или структуры[1]	
Стадия II	○ Поражение двух или более[2] лимфатических зон по одну сторону диафрагмы*; ○ Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных ЛУ с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы	
Стадия III	○ Поражение ЛУ или структур по обе стороны диафрагмы[3]; ○ Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных ЛУ с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы.	
Стадия IV	○ Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения ЛУ; ○ Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) ЛУ; ○ Поражение печени и/или костного мозга	
ДЛЯ ВСЕХ СТАДИЙ		
A	Отсутствие признаков B-стадии	
B[4]	Один или более из следующих симптомов: ○ Лихорадка выше 38 °C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления; ○ Ночные профузные поты; ○ Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев	

Продолжение таблицы 1

E**	Локализованное экстранодальное поражение (при I–II стадиях): ○ Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента без поражения ЛУ; ○ Стадия I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани.	
S	Поражение селезенки (при I–III стадиях)	
X**	Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см по максимальному диаметру или медиастинально-торакальный индекс[5] более 1/3	

Примечания:

[1] К лимфатическим структурам относят ЛУ, селезенку, вилочковую железу, кольцо Пирогова - Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

[2] При лимфоме Ходжкина для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (например, стадия II4).

[3] Рекомендуется различать стадию III1 – с поражением верхних абдоминальных ЛУ (ворота печени, селезенки, чревные ЛУ) и стадию III2 – с поражением забрюшинных ЛУ.

[4] Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

[5] Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

* Бронхопульмональные ЛУ – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold).

** Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, т. к. определяет выбор более интенсивной терапии.

Поражения при лимфомах разделяют на лимфатические (нодальные) и экстралимфатические (экстранодальные, органные). К лимфатическим относятся поражения ЛУ и лимфатических структур – Вальдейерова кольца (небные, трубные, глоточная и язычная миндалины), селезенки, вилочковой железы, червеобразного отростка, пейеровых бляшек. К экстралимфатическим относят поражения костного мозга, центральной нервной системы, орбиты (конъюнктивы,

слезных желез, мягких тканей), слюнных желез, легких, плевры, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, надпочечников, мочеточников, половых и других органов [34].

Современная диагностика лимфом представляет собой комплексный процесс, сочетающий сразу несколько методов исследования. Только такой подход может обеспечить точную верификацию диагноза, являющегося основой выбора максимально эффективного лечения. В настоящее время при определении стадии заболевания у больных со злокачественными лимфомами помимо клинико-лабораторного обследования и трепанобиопсии костного мозга обязательной процедурой считается рентгеновская компьютерная томография (РКТ) [2]. По данным Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний от 2018 г. [29] применяются:

- рентгенография органов грудной клетки,
- РКТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием;
- ультразвуковое исследование периферических, внутрибрюшных, забрюшинных ЛУ и органов брюшной полости (может использоваться для контроля за лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и при оценке эффективности лечения).

При наличии показаний [29]:

- рентгенография и сцинтиграфия костей скелета;
- РКТ/ магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга,
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

1.2. Методы лучевой визуализации в диагностике лимфом

Одним из главных методов лучевой диагностики, применяемых при комплексном обследовании больных злокачественными лимфомами, является РКТ. Она остается «золотым стандартом» визуализации злокачественных лимфом и имеет высокие показатели чувствительности и специфичности при определении стадии заболевания. Вместе с тем показатели специфичности при оценке

эффективности проведенного лечения остаются низкими. Достоинствами РКТ являются доступность, простота, неинвазивный характер процедуры, а также возможность за одно исследование получить информацию о состоянии печени, селезенки и всех основных групп ЛУ. Патологически измененными считаются ЛУ, длина которых превышает 15 мм и (или) ширина – 10 мм [24, 32, 52, 86, 106, 109]. Нахождение множественных мелких (до 1 см) ЛУ, сливающихся в конгломерат, в высоковероятных для развития опухолевого процесса областях, также является признаком патологического образования в данной области [32]. Оценка размера нодулярных поражений по результатам РКТ исторически рассматривается в качестве эталона при стадировании лимфом [24, 52]. Общая чувствительность и специфичность РКТ при узловых поражениях размером более 15 мм достигают 87,5 и 85,6% соответственно [24, 78, 114]. Следует отметить, что основным ограничением для первичного стадирования злокачественных лимфом с помощью РКТ является низкая информативность метода при нодулярных поражениях размером менее 15 мм. Это увеличивает вероятность ложно-положительных заключений в случаях доброкачественной гиперплазии ЛУ и лимфаденопатиях другого генеза. Кроме того, поражения печени, селезенки и костной системы без структурных изменений также сложно оценить методом РКТ [24, 52, 78, 114]. Поскольку при лимфомах морфологические изменения могут значительно отставать от быстрых функциональных изменений, РКТ не является идеальным диагностическим инструментом в оценке раннего ответа на системную терапию [24, 52, 78, 89, 114]. Кроме того, РКТ не применима для рестадирования лимфом после завершения курса лечения, поскольку малоинформативна в определении персистирующих жизнеспособных опухолевых клеток в больших остаточных опухолевых массах [24, 52, 78, 114]. Несмотря на перечисленные недостатки и ограничения, РКТ с контрастным усилением была и остается базовым методом первоначального стадирования лимфом [106].

В последние годы все больше внимания при обследовании пациентов с лимфомами уделяется возможностям МРТ. При МРТ ионизирующее излучение не используется. Важным преимуществом МРТ перед РКТ является лучшая

контрастная разрешающая способность, что наглядно демонстрируется на примере диагностики поражений костного мозга, нередких при лимфомах [33].

Благодаря высокому пространственному разрешению и контрастности мягких тканей МРТ является идеальным инструментом для обнаружения не только измененных ЛУ, но и экстранодулярных поражений паренхиматозных органов, центральной нервной системы и костного мозга [24]. В настоящее время используется диффузно-взвешенная МРТ (диффузно-взвешенные изображения – ДВИ) – метод, позволяющий определять трансляционное движение внутриклеточных молекул воды в тканях. ДВИ имеют большие потенциальные возможности в оценке злокачественных лимфом. Количественное измерение степени диффузии (по картам распределения истинного или измеряемого коэффициента диффузии – ИКД) может способствовать дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных ЛУ. ДВИ позволяют визуализировать и измерять экстра-, интра- и трансклеточное движение молекул воды, которое обусловлено их внутренней тепловой энергией. Степень свободы движения молекул воды зависит от нескольких характеристик ткани: плотности расположения клеток, количества молекул воды во внеклеточном пространстве, концентрации пептидных молекул, вязкости среды и наличия некроза тканей. Ограничение диффузии наблюдается в большинстве злокачественных опухолей, в том числе при злокачественных лимфомах. Применение ДВИ позволяет получить высокую контрастность между очагом поражения и фоновыми тканями, что облегчает обнаружение патологических фокусов [24, 77, 76, 113].

При проведении МРТ пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями наиболее оптимально сканирование в режиме «всего тела». Главным преимуществом МРТ всего тела является возможность получения полной картины распространения патологического процесса по организму (поражение ЛУ, костного мозга и других органов) в рамках одного исследования. Недостаток МРТ всего тела – более низкое качество изображения, чем при МРТ ограниченных областей, что обусловлено использованием меньшего набора последовательностей, проекций, часто с большей толщиной среза и меньшим

пространственным разрешением [24]. На сегодняшний день МРТ всего тела, будучи относительно новым методом начального стадирования и оценки ответа на лечение при злокачественных лимфомах, лишенным лучевой нагрузки, повсеместно становится доступной диагностической опцией. Показано, что комплексное использование рутинных методов МРТ с ДВИ и ИКД может существенно увеличить точность диагностики и является предметом текущих исследований [24].

ПЭТ с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (^{18}F-ФДГ) основана регистрации равных по энергии гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитронов, образовавшихся при позитронном распаде радионуклида из введенного радиофармпрепарата (^{18}F-ФДГ), который активно накапливается в очагах с повышенным потреблением глюкозы. Точность ПЭТ в оценке лимфом различных гистологических типов различается. ЛХ, а также ряд агрессивных НХЛ как Т-, так и В-клеточного происхождения отличаются интенсивным накоплением ^{18}F-ФДГ и, соответственно, высокой точностью ПЭТ-диагностики [24]. Индолентные лимфомы, напротив, характеризуются более низкой интенсивностью накопления ^{18}F-ФДГ, то есть недостаточной точностью ПЭТ-диагностики. У больных индолентными лимфомами ПЭТ с ^{18}F-ФДГ не нашла широкого применения [3]. ПЭТ является эффективным методом для обнаружения лимфоматозного поражения независимо от размера очага (в пределах разрешающей способности аппаратуры), а также для определения активных опухолевых клеток в остаточных опухолевых массах после завершения курса лечения [24].

Любой фокус повышенного поглощения ^{18}F-ФДГ по отношению к фоновой ткани при отсутствии доброкачественных гиперметаболических нарушений считается положительным для злокачественной лимфомы. В органах с физиологически повышенным поглощением глюкозы (например, селезенка и печень) очаговый или неоднородный тип активного захвата ^{18}F-ФДГ также свидетельствует о наличии злокачественной лимфомы [45, 60].

С целью объединения анатомических данных РКТ и функциональных характеристик ПЭТ были разработаны гибридные системы ПЭТ/КТ. В таких

системах при помощи программного обеспечения производится наложение изображений ПЭТ и РКТ, последовательно полученных в процессе одного исследования. Совмещение результатов ПЭТ и РКТ позволяет с высокой точностью анатомически локализовать очаг с повышенным поглощением ^{18}F-ФДГ. В нескольких масштабных исследованиях подтверждено, что ПЭТ/КТ является более точным методом для стадирования и рестадирования злокачественных лимфом, чем РКТ с контрастным усилением [44, 93].

У больных лимфомами ПЭТ является точным методом ранней оценки эффективности лечения и прогноза. Метаанализ ряда проспективных исследований показал, что чувствительность и специфичность ПЭТ при стадировании злокачественных лимфом и оценке их ответа на терапию превосходят таковые РКТ с контрастным усилением [45, 60]. Это связано с тем, что метаболические изменения, возникающие в опухоли в процессе терапии, которые оцениваются при ПЭТ, наступают существенно раньше, чем структурные изменения, которые регистрируются при РКТ или МРТ [3]. Для оценки метаболического ответа на лечение у больных лимфомами применяется шкала Deauville 2009 (Таблица 2).

Таблица 2 – Пятибалльная шкала Deauville (2009) [10]

Баллы	**Определение**
1	Отсутствие накопления препарата в определяемом ранее патологическом очаге.
2	Накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизмененных отделах средостения.
3	Накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает уровня накопления препарата в правой доле печени.
4	Накопление препарата в патологическом очаге несколько выше чем в печени.
5	Накопление препарата в патологическом очаге значительно выше чем в печени или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.
X	Наличие очагов накопления 18F-ФДГ неясного, скорее воспалительного генеза, связь которых с основным заболеванием маловероятна.

В настоящее время для оценки эффективности лечения больных лимфомами используется классификация, представленная в Российских клинических

рекомендациях по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний от 2018 г. [29, 51]:

Полная ремиссия:

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.
2. Размеры ЛУ:
    1. ≤ 1,5см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ были > 1,5 см
    2. ≤ 1,0см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ были 1,5 – 1,1см
3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.
4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

Полная ремиссия считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная полная ремиссия констатируется только у больных ЛХ, которым не выполнялась ПЭТ/КТ для оценки эффекта:

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.
2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.

Частичная ремиссия:

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (ЛУ и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более 6 очагов поражения размером больше 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения они обязательно должны учитываться при измерении.
2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.
3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения частичной ремиссии не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется полная ремиссия, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к частичной ремиссии.

Стабилизация:

Показатели опухоли не соответствуют ни критериям полной ремиссии или частичной ремиссии, ни критериям прогрессирования.

Рецидив (после полной ремиссии) или прогрессирование (после частичной ремиссии или стабилизации)

1. Появление новых очагов (увеличение ЛУ или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.

2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

Для оценки лимфом при рецидивах показания к проведению ПЭТ такие же, как и при первичном стадировании. Метод имеет высокую точность при лимфомах, характеризующихся высоким уровнем гликолиза, и низкую – у больных индолентными лимфомами [24].

Недостатком ПЭТ, а тем более ПЭТ/КТ, является относительно высокая стоимость, в связи с чем за обоими методами сохраняется статус одних из самых затратных в лучевой диагностике [24]. Кроме того, в процессе лечения и последующего динамического контроля пациенты со злокачественными лимфомами проходят множественные циклы РКТ- и ПЭТ- исследований. Таким образом, накопленная больными доза ионизирующей радиации, даже при использовании низкодозной РКТ, является существенной и может способствовать увеличению риска развития вторичных опухолей в будущем [24, 89].

1.3. Ультразвуковая диагностика лимфом

В последние годы наблюдается повышение значимости ультразвукового исследования в комплексной диагностике лимфопролиферативных заболеваний, что связано с появлением новых ультразвуковых технологий. Как известно, на сегодняшний день ультразвуковое исследование является одним из основных методов визуализации и оценки поверхностно расположенных ЛУ.

Современное высокотехнологичное ультразвуковое исследование не уступает по диагностическим возможностям другим методам лучевой диагностики. Так, чувствительность ультразвуковой диагностики в выявлении НХЛ составляет при поражении медиастинальных узлов 93%, парааортальных – 97%, паратрахеальных – 87%, яичников – 94,3%, мошонки – 95–99%, тела матки – 91,4%. Однако нет четких данных о месте ультразвукового исследования в диагностическом алгоритме при диагностике НХЛ [14].

Достоинствами ультразвуковое исследования являются низкая стоимость, проведение исследования в режиме реального времени и высокая разрешающая способность, сравнимая с разрешающей способностью методов РКТ и МРТ [21, 107].

Критериями, используемыми для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений ЛУ шеи при ультразвуковом исследовании, являются: размеры, форма, визуализация ворот ЛУ; четкость, ровность контура, структурные изменения, эхогенность и характер кровотока. Допплеровские критерии включают наличие кровотока, сосудистая архитектоника и значения индекса сопротивления [82].

Неизмененные периферические ЛУ в норме визуализируются только в подчелюстных, шейных, подмышечных и пахово-бедренных областях [35]. В надключичной, подключичной и других областях ЛУ могут выявляться вследствие развития патологического процесса: реактивная лимфаденопатия при воспалительных заболеваниях, лимфопролиферативные изменения ЛУ, регионарное и отдаленное метастазирование в ЛУ [35].

В норме при ультразвуковом исследовании ЛУ чаще всего не имеют четкой границы с окружающей изоэхогенной жировой клетчаткой. Исключением являются нормальные паховые ЛУ с гипоэхогенным корковым слоем, которые имеют четкую границу с клетчаткой [21, 65]. В большинстве случаев лимфаденопатий в результате воспаления и опухолевой инфильтрации у ЛУ появляется четкая граница, видимая при ультразвуковом исследовании. Причина этого состоит в том, что акустические свойства опухоли и окружающих тканей существенно отличаются. Отсутствие четкой границы между измененными ЛУ и клетчаткой свидетельствует о прорастании капсулы и является индикатором плохого прогноза [21, 65]. При цветовом и энергетическом допплеровском картировании неизмененных ЛУ шеи отмечается отсутствие сосудов или выявляются единичные сосуды в области ворот, определяются низкие значения индекса резистентности [1].

Для лимфом в большинстве случаев характерна множественность поражения ЛУ, которые имеют либо утолщенный гипоэхогенный кортикальный слой, либо неоднородную структуру без выраженной кортико-медуллярной дифференцировки [21, 58]. При лимфомах в ЛУ редко встречаются жидкостные включения [21, 58].

По данным литературы ЛУ с лимфопролиферативными и метастатическими изменениями демонстрируют периферический кровоток вследствие неоангиогенеза и смещения сосудов опухолевой инфильтрацией [38]. В некоторых ЛУ, пораженных злокачественными лимфомами, васкуляризация может быть снижена в связи с обструкцией лимфатического синуса опухолевыми клетками, а также со смещением центральных сосудов на периферию [37]. Также при лимфомах наблюдается смешанный, центральный и периферический кровоток [38]. Злокачественные опухоли, особенно агрессивные лимфомы, характеризуются высокой плотностью микрососудов, ассоциированной с плохим прогнозом [47]. В неизмененных и реактивных ЛУ васкуляризация отмечается в области ворот, либо вовсе не картируется [38]. Васкуляризация в области ворот наблюдается в 96% в неизмененных лимфатических узлах верхней части шеи, в 92% - в подчелюстных областях, в 96 % - в подбородочной области [90].

Bayramoglu Z. и соавторы [42] провели дифференциальную диагностику неизмененных ЛУ (n=146), ЛУ с реактивными изменениями (n=72) и с лимфопролиферативными изменениями (n=45) при применении мультипараметрического ультразвукового исследования (В-режим, высокоразрешающая допплерография (superb microvascular imaging – SMI) и эластография сдвиговой волной). Для объективизации допплеровского картирования использовался такой инновационный параметр, как индекс васкуляризации (ВИ), рассчитанный с помощью автоматизированного приложения, которое позволяет количественно определять допплеровские сигналы путем создания соотношения между цветными и серошкальными пикселями в интересующей области [42]. Данный параметр соответствует процентному соотношению допплеровских сигналов к сигналам от

серошкального изображения ЛУ. В результате было выявлено, что ВИ для лимфомы, лимфаденита и неизмененного ЛУ составила в среднем 17,85 (7–36)%, 14,86 (1–24)% и 4,72 (0.1–17)% соответственно [42]. Таким образом, ЛУ при лимфомах более васкуляризированы, чем неизмененные и реактивные ЛУ.

ЛУ с метастатическими, лимфопролиферативными (при ЛХ и НХЛ) и туберкулезными изменениями имеют преимущественно округлую форму, в то время как реактивные и неизмененные ЛУ обычно овальные или плоские [38].

В работе Khanna R. и соавторов [74] при исследовании отношений продольного и поперечного размеров увеличенных ЛУ шеи было выявлено, что для метастически измененных ЛУ данное соотношение оказалось самым низким и составило 1,2 ± 0,3, для ЛУ с лимфопролиферативными и реактивными изменениями – 1,5 ± 0,4 и 2,2 ± 0,9, соответственно ($p < 0,01$). Низкое соотношение продольного и поперечного размеров ЛУ связано с их сферической формой [74].

В большинстве случаев метастатически измененные ЛУ гипоэхогенные, но иногда встречаются и гиперэхогенные, например, при папиллярном раке щитовидной железы [38]. В данном случае гиперэхогенность связана с захватом ЛУ тиреоглобулина, продуцируемого опухолевыми клетками [38]. При лимфомах - ЛУ выраженно гипоэхогенной структуры с возможным наличием артефакта дистального псевдоусиления [38]. Наиболее значимым отличительным признаком в исследовании Khanna R. и соавторов оказалось наличие в ЛУ гиперэхогенных структур, соответствующих кальцинатам, казеозным и гранулематозным скоплениям[74]. Гиперэхогенные структуры встречались в ЛУ с туберкулезными изменениями в 84% случаев, с метастатическими изменениями – в 11% случаев, но ни в одном из случаев с лимфопролиферативными и реактивными изменениями [74].

Для улучшения дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных изменений в ЛУ в настоящее время при ультразвуковом исследовании используют дополнительные методы, такие как эластография и ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ).

Появление современных ультразвуковых технологий, таких как эластография, позволяет более детально изучить структуру, а именно эластические свойства измененных ЛУ [18].

В последние годы для оценки состояния ЛУ все более широко используется метод ультразвуковой эластографии [74]. К видам ультразвуковой эластографии, используемым для данной цели, относятся компрессионная эластография (качественная оценка деформации) и эластография сдвиговой волной точечная и двумерная (количественная оценка жесткости) [23]. К точечной ультразвуковой эластографии относится технология Acoustic radiation force impulse (ARFI), представленная двумя приложениями Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI) и Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ). Информативность ультразвуковой эластографии обусловлена тем, что злокачественные образования характеризуются большей жесткостью, чем окружающие ткани и доброкачественные опухоли [82].

На сегодняшний день Furukawa M.K. et al. (2007 г.) [68] разработали систему качественной оценки результатов компрессионной эластографии ЛУ, согласно которой выделяют четыре типа жесткости узлов (рисунок 1):

- первый тип (эластичные) – более 80 % от площади поперечного сечения окрашивается в красный или зеленой цвета;
- второй тип – 50 – 80% от поперечного сечения окрашивается в красный или зеленой цвета;
- третий тип – 50 – 80% от поперечного сечения окрашивается в синий цвет;
- четвертый тип (жесткие) – более 80 % от площади поперечного сечения окрашивается в синий цвет.

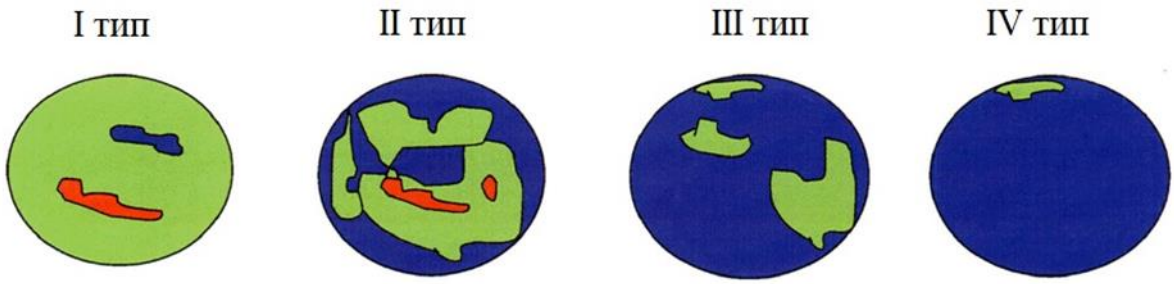


Рисунок 1 – Четырехступенчатая система качественной оценки результатов компрессионной эластографии ЛУ по Furukawa M.K.et al. (2007 г.) [68]

Помимо данной системы качественной оценки эластографической картины ЛУ существуют еще несколько. Alam F. et al. [39] создали пятишкальную систему оценки ЛУ при компрессионной эластографии. Для первого типа характерно отсутствие или очень маленькие жесткие участки. Второй тип – жесткие участки составляют меньше 45% от всего ЛУ. Третий тип – жесткие участки составляют более 45% от всего ЛУ. Четвертый тип – жесткая периферическая и эластичная центральная зоны. Пятый тип – полностью жесткий ЛУ с/без эластичного периферического кольца. В ходе данного исследования было обнаружено, что реактивные ЛУ соответствовали первому и второму типам, а метастатические ЛУ – третьему, четвертому и пятому типам [39, 64].

Большинство ультразвуковых аппаратов оснащено функцией эластографии с возможностью сравнения жесткости двух близлежащих областей с определением индекса эластичности [64]. Lyshchik A. et al. [82] рассчитали индекс эластичности между мышцами и измененным ЛУ в области шеи. Размеры зоны интереса варьировались от 5 до 10 мм. Разница в глубине двух областей интереса никогда не превышала 10 мм, чтобы избежать эффекта снижения давления с глубиной [64, 82]. В исследование были включены неизмененные ЛУ и ЛУ с метастазами рака щитовидной железы и рака гортаноглотки [82]. Пороговое значение индекса эластичности составило 1,5, с чувствительностью 85% и специфичностью 98% [82].

Zhang Y. et al. измерили индекс эластичности между окружающей тканью и ЛУ с метастатическими, лимфопролиферативными и реактивными изменениями

(лимфомы и метастазы были объединены в одну группу). При этом в данной работе не было указано, с какими окружающими тканями проводилось сравнение. Область и положение зоны интереса также не были учтены. В ходе исследования пороговое значение индекса эластичности было 2,395 с чувствительностью 78,41% и специфичностью 98,51% [122].

Choi J.J. et al. сравнили жесткость между подмышечными ЛУ (с метастазами рака молочной железы и без метастатического поражения) и подкожной жировой клетчаткой, с определением порогового значения индекса эластичности – 2,3 (чувствительность 82,8%, специфичность 56,3%)[53].

Оценка поверхностных ЛУ с использованием компрессионной эластографии представляет противоречивые данные [99]. Метаанализ, проведенный в ряде исследований, продемонстрировал высокую точность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ЛУ [99]. Первый метаанализ включал 578 пациентов с 936 измененными шейными ЛУ, с чувствительностью шкалы качественной оценки цветового эластографического картирования и показателей индекса эластичности 76,0% и 83,0%, соответственно [69, 99]. Второй метаанализ включал 545 пациентов с 835 ЛУ и показал чувствительность шкалы качественной оценки цветового эластографического картирования и показателей индекса эластичности на 74% и 88%, со специфичностью 88% и 91%, соответственно [118].

Савельева Н.А. и соавторы [31] в своем исследовании выявили достаточно высокие показатели информативности компрессионной эластографии в дифференциальной диагностике метастатического поражения регионарных ЛУ от неопухолевой патологии ЛУ. Показатели чувствительности, специфичности и точности составили 84,5%, 75,6% и 82,5%, соответственно [31]. Возможность применения данной методики в диагностике лимфопролиферативных изменений периферических ЛУ полностью не изучена. По данным мировой литературы, компрессионная эластография может помочь в дифференциальной диагностике реактивных и метастатических изменений ЛУ, но не позволяет отличить другие

изменения, такие как лимфопролиферативные или туберкулезные [54, 118]. Для измененных при лимфомах ЛУ характерна эластичная структура [54, 80].

Знания об эластографической картине лимфом очень ограничены [59]. Большинство лимфом не могут быть дифференцированы между собой. Первоначальный опыт наводит на мысль, что локальная инфильтрация ЛУ может быть признаком низкодифференцированной фолликулярной лимфомы, в то время как диффузная и гомогенная инфильтрация ЛУ типична для высокодифференцированных лимфом [59].

Согласно международным источникам, эластография измененных ЛУ может использоваться для определения ранней злокачественной инфильтрации и для улучшения чрескожной или эндоскопической ультразвуковой навигации для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии [59].

Ультразвуковое исследование периферических ЛУ с использованием эластографии сдвиговой волной в большинстве публикаций применялось для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных изменений. Анализ работ, посвященных использованию эластографии сдвиговой волной для характеристики периферических ЛУ различных локализаций, показал значительный разброс значений модуля Юнга (скорости сдвиговых волн) [20]. В своих работах Meng W. et al. и Fujiwara T. et al. применяли точечную эластографию сдвиговой волной в оценке ЛУ шеи [67, 83]. В ходе исследования Meng W. et al. было определено пороговое значение скорости сдвиговой волны для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений, которое составило 2,595 м/с, с чувствительностью 82,9% и специфичностью 93,1% [83]. Средняя скорость сдвиговой волны, характерная для доброкачественных изменений ЛУ шеи, составила 2,01 ± 0,95 м/с, для злокачественных – 4,61 ± 2,56 м/с [83]. Fujiwara T. et al. зафиксировали меньшее пороговое значение скорости сдвиговой волны (1.9 m/s), выше которого изменения ЛУ классифицировались как метастатические, с чувствительностью 81,8%, специфичностью 95,0% и точностью 88,0% [67]. Возможности точечной эластографии сдвиговой волной в дифференциальной диагностике

метастатически измененных и гиперплазированных ЛУ представлены в работе Косташ О.В. и соавторов, в результате которой выявлены значимые различия ($p<0,001$) в значениях модуля Юнга между метастатически измененными (медиана – 94,0 кПа, 2,5–97,5-й процентили – 14,0–150,0 кПа) и гиперплазированными (медиана – 18,3 кПа, 2,5–97,5-й процентили – 6,2–66,4 кПа) подмышечными ЛУ, пороговое значение модуля Юнга составило 26,1 кПа (скорости сдвиговых волн – 2,95 м/с, чувствительность – 85%, специфичность – 82%) [20]. Двумерная эластография применялась в исследованиях Choi Y.J et al. и Desmots F. et al. с оценкой не средних, а максимальных значений модуля Юнга в зоне интереса при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных поражений ЛУ [55, 61].

Таким образом, согласно вышеописанным исследованиям было выявлено, что ЛУ с метастатическими изменениями более жесткие, чем гиперплазированные или реактивные ЛУ.

В большинстве международных источников ЛУ с лимфопролиферативными изменениями всегда включались в группу злокачественных поражений совместно с метастазами. К примеру, в исследовании Helman J. et al. было включено 99 пациентов с увеличенными шейными ЛУ при злокачественном поражении (лимфомы n=20, метастазы n=36) и при доброкачественном процессе (n=43) [70]. При оценке эластических свойств исследуемых ЛУ было выявлено, что показатели жесткости в группе злокачественных поражений были достоверно выше, чем в группе доброкачественных изменений ($p<0,0001$). Следует отметить, что лимфомы нарушали однородность группы со злокачественными поражением периферических ЛУ [70].

Zhang P. et al. [121] оценили возможности ARFI технологии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений ЛУ с помощью метаанализа девяти работ, посвященных данной тематике. В исследование было включено 1084 увеличенных ЛУ у 929 пациентов [121]. Общая чувствительность и специфичность ARFI технологии в выявлении

злокачественных поражений поверхностных ЛУ составила 87,0% и 88,0%, соответственно; площадь под кривой – 0,93 (95% ДИ, 0,90–0,95) [121].

В мире проводилось единичное исследование, в котором были сопоставлены качественные и количественные эластографические параметры метастатических ЛУ и ЛУ с лимфопролиферативными изменениями. В своей работе Chae S.Y. et al. использовали пятибалльную шкалу качественной оценки эластографической картины измененных ЛУ при метастазах и лимфомах [48]. Ни в одном ЛУ с лимфопролиферативными изменениями не было выявлено ни большой красной (жесткой) зоны (пятый тип эластографической картины), ни центрального некроза (4 тип эластографической картины) [48]. При этом, в 68,42% случаях метастатически измененных ЛУ определялась большая красная зона (тип три и пять) и в 19,2% случаях - центральный некроз [48]. Абсолютные значения и соотношение как модуля Юнга, так и скорости сдвиговой волны были достоверно выше при метастатическом поражении, чем при лимфомах ($p < 0,001$). Средние значения модуля Юнга и скорости сдвиговой волны при метастатическом поражении составили 94,87 кПа и 5,63 м/с, а при лимфопролиферативном процессе - 42,75 кПа и 3,49 м/с. Пороговое значение скорости сдвиговой волны в дифференциальной диагностике метастатических и лимфопролиферативных изменений ЛУ в составила 1,915 м/с (с наибольшей площадью под кривой), а ее точность, чувствительность, специфичность, положительное прогностическое значение и отрицательное прогностическое значение достигли 83,33%, 84,0%, 81,25%, 88,0 % и 76,47% соответственно ($p < 0,001$) [48].

Однако, согласно рекомендациям Европейского сообщества специалистов по ультразвуковой диагностике в медицине и биологии (EFSUMB) по клиническому применению ультразвуковой эластографии органов внепеченочной локализации некоторые злокачественные изменения ЛУ, преимущественно лимфопролиферативные изменения, нельзя дифференцировать только по их жесткости [79, 99]. Также, в настоящее время не существует единой

стандартизации, в частности для компрессионной эластографии, что затрудняет сравнение исследований [64, 99].

В оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических ЛУ данная методика является перспективной. Squillaci E. et al. произведена оценка возможности применения компрессионной эластографии в оценке эффективности лечения больных рефрактерной ЛХ таргетным препаратом (Брентуксимаб ведотин). В ходе исследования было обнаружено, что некоторые варианты цветового эластографического картирования являлись прогностически значимыми для ответа на терапию брентуксимабом ведотинов. Также было выявлено, что ранний ответ на лечение можно определить на основании снижения индекса эластичности после трех циклов терапии. Однако, авторы сделали вывод, что необходимы дальнейшие исследования возможностей ультразвуковой эластографии в мониторинге за ответом на лечение больных ЛХ [103].

КУУЗИ представляет собой современную ультразвуковую методику, дополняющую стандартное серошкальное ультразвуковое исследование в В-режиме посредством применения ультразвуковых контрастных препаратов (УЗКП) [59]. Используемые в настоящее время УЗКП представляют собой микропузырьки, стабилизированные оболочкой, обладающей высокой эхогенностью [59]. Размеры микропузырьков сопоставимы с размерами эритроцитов, и составляют всего 1-4 мкм в диаметре, что способствует их проникновению в макро- и микрососудистое русло без выхода за его пределы [56]. Для проведения КУУЗИ периферических ЛУ рекомендовано использовать 4,8 мл контрастного препарата SonoVue (Bracco SpA, Milan, Italy) [101].

КУУЗИ дает информацию о перфузии исследуемой ткани, а также отображает микрососудистую структуру в ЛУ лучше, чем при стандартном ультразвуковом исследовании. Кривая время-интенсивность (TIC) количественно анализирует перфузию тканей и способствует получению большей диагностической информации для оценки состояния ЛУ [57]. Анализ кривой время- интенсивность (количественная оценка КУУЗИ) используется для

дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЛУ, но результаты пока противоречивы [59].

В неизмененном ЛУ в области ворот визуализируется сосудистая ножка, включающая артерии и вены, с последующим их разветвлением к периферии ЛУ [84, 101, 112]. Согласно большинству опубликованных работ, неизмененные и реактивные ЛУ преимущественно характеризуются изоконтрастированием или интенсивным гомогенным гиперконтрастированием [59, 73, 92, 119].

Опухолевая инфильтрация вызывает развитие патологических сосудов (неоангиогенез) и, следовательно, изменение перфузии с гетерогенным контрастным усилением из-за разнокалиберных неопластических сосудов и артериовенозных шунтов [59, 73, 72, 92, 119]. Злокачественные ЛУ имеют не только большее количество периферических сосудов, но и более длительное контрастирование, чем доброкачественные ЛУ [59, 116]. Деструктивные аваскулярные некрозы являются важным признаком злокачественной инфильтрации [59]. Аваскулярные области обнаруживаются из-за отсутствия накопления контрастного вещества в некротических зонах и ярко выражены за счет периферического гиперконтрастирования (кольцевое усиление) [59, 75]. Очаговое гипоконтрастирование является результатом частичной недостаточности кровообращения из-за избыточного давления в ЛУ, вызванного неопластической инфильтрацией [59]. Критериями опухолевой инфильтрации ЛУ при КУУЗИ является неоднородное центростремительное усиление и дефекты перфузии [59].

Контрастное усиление очагового утолщения коркового слоя также было определено как важный признак в дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной лимфаденопатии [59]. В доброкачественных ЛУ контрастное усиление коркового слоя однородное, тогда как в злокачественном ЛУ локальное корковое утолщение менее васкуляризировано, чем прилежащая к нему неизмененная паренхима коркового вещества [59, 97]. В работе Rubaltelli L. et al. при КУУЗИ измененных ЛУ у 540 пациентов с меланомой, у 534 пациентов было выявлено метастатическое

поражение исследуемых ЛУ, подтвержденное с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии. Чувствительность и специфичность КУУЗИ в определении метастазов в ЛУ с локальным утолщением коркового слоя составила 98,0% и 99,0% [96].

Анализ кривой время – интенсивность применялся в исследовании Dudau C. et al. в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных изменениях ЛУ шеи при плоскоклеточном раке головы и шеи. В ЛУ с метастатическим поражением время до пика интенсивности составило 24,14 ± 2,7 с, а при доброкачественных изменениях - 29,33 ± 3,4 с (p = 0,0128) [63].

Важно рассматривать лимфопролиферативные изменения ЛУ отдельно, так как некоторые особенности данного состояния отличаются от других заболеваний ЛУ [59]. Jin Y et al. в своей работе исследовали перфузионные характеристики КУУЗИ 78 поверхностных ЛУ с метастатическими (n=17), лимфопролиферативными (n=4), реактивными (n=52) и туберкулезными (n=4) изменениями [73]. Для ЛУ с лимфопролиферативными изменениями в 50% случаев было характерно гомогенное гиперконтрастирование; для метастатических ЛУ в 41,2% случаев – негомогенное гиперконтрастирование; для реактивных ЛУ - гомогенное гиперконтрастирование или изоконтрастирование. Также был произведен анализ кривых «время – интенсивность», параметры которых сравнивались между таргетным ЛУ, окружающими его артериями и мягкими тканями. При исследовании ЛУ с доброкачественными изменениями были выявлены различные значения пика интенсивности и площади под кривой по сравнению с окружающими их артериями (p <0,05) [73]. Пик интенсивности в ЛУ со злокачественной трансформацией отличался от такового в окружающих ЛУ артериях и тканях (p <0,05) [91]. Различия во времени до пика между злокачественными ЛУ и окружающими их тканями также были статистически значимыми (p <0,05) [73].

При низкодифференцированных лимфомах кровоток в измененных ЛУ имеет специфический или измененный характер в виде наличия или отсутствия радиального ветвления сосудов, тогда как при высокодифференцированных

лимфомах кровоток субкапсулярный, смешанный или мультицентричный в области ворот [88]. Эти характеристики кровотока могут быть легко обнаружены с помощью КУУЗИ [88].

В работе Niu X. et al. произведена оценка возможностей КУУЗИ 88 измененных шейных, подмышечных и паховых ЛУ при лимфоме в сравнении с ПЭТ/КТ [88]. Доза УЗКП составляла 2,4 мл. При КУУЗИ помимо качественных характеристик контрастирования учитывались такие параметры, как время до пика интенсивности (TTP), базовая интенсивность (BI), пик интенсивности (PI), восходящий наклон (AS), нисходящий наклон (DS) и площадь под кривой «время-интенсивность» (AUC) [88]. Данные параметры сравнивались с максимальным и средним уровнем накопления ^{18}F-ФДГ в измененных ЛУ (SUVmax и SUVmean, соответственно) при ПЭТ/КТ [88]. Параметры КУУЗИ, связанные с дозой УЗКП (изменение интенсивности - разница между PI и BI; AUC и AS), положительно коррелировали с результатами ПЭТ-КТ (SUVmax). Коэффициенты корреляции составляли 0,609, 0,518, 0,456, 0,630, 0,593 и 0,532, соответственно [88]. По интенсивности контрастирования при КУУЗИ было выявлено гиперконтрастирование в 67 (76,1%) из 88 ЛУ; в 17 (19,4%) ЛУ – изоконтрастирование; в четырех (4,5%) ЛУ – гипоконтрастирование. Гомогенное контрастирование регистрировалось в 87,5% случаев (77 ЛУ); гетерогенное – в 12,5 % случаев (11 ЛУ). По характеру контрастирования: центрифугальное контрастирование – в 85,2% случаев (74 ЛУ), включающее полное, диффузное контрастное усиление и микропузырьковое контрастирование от ворот ЛУ к прилежащим зонам; центральное контрастирование – в 15,7% случаев (14 ЛУ) [88]. Slaisova R. et al. также выявили интенсивное гомогенное контрастирование в 88,3% случаев (в 53 из 60 ЛУ) [102]. Yin S.S. et al. отметили гомогенное контрастирование 76,5% случаев лимфопролиферативных изменений ЛУ[117]. Полное и диффузное контрастирование, зарегистрированное в выше упомянутых исследованиях [88], описано Rubaltelli L et al. следующими образом: диффузное контрастирование по типу снежного узора в начале, с последующим слиянием этих пятен с формированием гомогенного усиления [98]. Этот феномен связан с

увеличением количества сосудов [88]. Микропузырьки УЗКП могут быстро проникать и распространяться по всему ЛУ, редко с дефектом накопления; это приводит к естественному расширению сосудов от ворот к периферии, что типично для данной картины контрастирования [105].

Yin S.S. et al. провели дифференциальную диагностику метастатических, туберкулезных, лимфопролиферативных и реактивных изменений поверхностных ЛУ с применением анализа кривой время-интенсивность при КУУЗИ. Время достижения УЗКП периферии лимфатического узла достоверно отличалась между метастатическими и лимфопроферативными изменениями и составляло 11,0 ± 3,1 с и 12,6 ± 3,6 с, соответственно (p <0,05). Время достижения УЗКП центральной зоны ЛУ при метастатических изменениях было очевидно выше, чем при лимфопролиферативных и реактивных изменениях (13,4 ± 3,3 с, 10,5 ± 2,9 с и 10,6 ± 1,5 с, соответственно; p <0,05) [117].

По данным международной литературы различные виды лимфом с поражением периферических ЛУ при КУУЗИ имеют различное контрастирование: для В-клеточных лимфом характерен центральный тип васкуляризации и незначительное контрастирование, а для Т-клеточных лимфом характерна васкуляризация по периферии и интенсивное гомогенное контрастирование [66, 85].

В настоящее время КУУЗИ не может быть рекомендовано для диагностики лимфом. Однако данная ультразвуковая методика может быть инструментом для оценки ответа на лечение путем выявления уменьшения васкуляризации, например, при лимфоме Ходжкина [59].

Данные по оценке возможности КУУЗИ в оценке эффективности лечения лимфом крайне ограничены [115]. Так Xin et al. провели КУУЗИ 43 больных лимфомами, с 43 контрольными измененными ЛУ до и после трех циклов химиотерапии, с поэтапным построением кривой время-интесивность. В результате было выявлено, что количественные параметры КУУЗИ до и после первых трех циклов химиотерапии показали значительные различия между площадями под кривой (AUC), пиками интенсивности (PI) и в изменениях пика

интенсивности (ΔI) в группе пациентов с полным ответом в сравнении с группой пациентов без ответа. Также отмечалась значительная разница в восходящем наклоне до лечения (наклон кривой накопления, Cpre), площади под кривой после лечения (AUCin), пике интенсивности после лечения (PIin), интенсивности после лечения (Iin), AUCΔ, PIΔ и IΔ в группе с положительным ответом на лечение по сравнению с группой без ответа на лечение ($p<0,05$). Эффективность терапевтического ответа была предсказана параметрами КУУЗИ в виде изменения пиков интенсивности ($p <0,05$) [115].

В работе Du et al. был рассмотрен клинический случай. Пациенту 56 лет, с диагнозом диффузная В-крупноклеточная лимфома, с конгломератами измененных шейных ЛУ с обеих сторон, были проведены КУУЗИ, РКТ с контрастным усилением и ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в ходе последующих циклов химиотерапии. В результате при КУУЗИ была выявлена важная информация относительно перфузии крови, в сравнении с РКТ с контрастированием. При ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ было отмечено отсутствие накопления радиоактивной глюкозы после лечения, что было также сопоставимо с результатами КУУЗИ [62].

Результаты этих работ показали, что КУУЗИ может быть полезным и объективным методом визуализации в оценке терапевтического ответа увеличенных поверхностных ЛУ при лимфомах до и после химиотерапии.

В настоящее время анализ кривой время-интенсивность при КУУЗИ становится все более широко используемым в клинической практике, но результаты опубликованной клинической литературы противоречивы. Согласно данным международной литературы, возможности КУУЗИ в мониторинге за химиотерапией оценивались только при лечении эпителиальных опухолей [115]. В 2012 году Cao X. et al. при анализе кривой «время-интенсивность» при КУУЗИ выявили количественные изменения перфузии крови опухолевой ткани при раке молочной железы до и после неодъювантной химиотерапии. Также после неоадъювантной химиотерапии рака молочной железы было обнаружено снижение интенсивности контрастирования, увеличение времени до пика (TTP), снижение интенсивности пика (PI) и наклона кривой накопления (C) [46]. В 2016

году, Peng C. et al. показали, что изменения количественных параметров КУУЗИ косвенно отражают эффективность химиотерапии при опухолях шейки матки. Кроме того, значительные изменения максимальной интенсивности, времени накопления и TTP наблюдались в группе со стабилизацией заболевания, в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST), и продемонстрировали, что количественный анализ КУУЗИ может эффективно оценить перфузию опухоли даже при стабилизации размеров опухоли [94].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые благодаря применению новых методов ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных лимфаденопатий, все же отсутствуют достоверные данные компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной в выявлении лимфопролиферативного поражения ЛУ. В литературе имеется только одно сообщение об использовании компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной в оценке эффективности лечения лимфом на небольшой группе пациентов. Ультразвуковое исследование с применением контрастного усиления ЛУ с лимфопролиферативными изменениями одобрено Европейской Федерацией специалистов по ультразвуковой диагностике в медицине и биологии (EFSUMB). Данные по применению УЗКП в оценке эффективности лечения больных лимфомами с поражением периферических ЛУ в международной литературе немногочисленны, что требует дальнейшего более детального разбора для определения места данной методики в тактике ведения этих больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

Настоящая работа основана на анализе проспективных анализе диагностических данных 168 больных с лимфопролиферативными, метастатическими и реактивными изменениями периферических лимфатических узлов (ЛУ), проходивших обследование и получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2018 по 2020 гг. У всех пациентов диагноз был подтвержден гистологически на основании патологоанатомического и иммуногистохимического исследований. При первичном выявлении заболевания все выявленные ультразвуковые признаки подтверждены гистологически. При контрольном обследовании 93 пациентов с лимфопролиферативными изменениями периферических ЛУ после нескольких циклов химиотерапии все ультразвуковые находки сопоставлялись с данными официально рекомендованных для оценки эффективности лечения лучевых методов исследования.

Пациенты разделены на 3 группы: первая группа (I группа) – 108 пациентов с лимфопролиферативными изменениями периферических ЛУ, вторая группа (II группа) – 30 пациентов с метастатическим поражением периферических ЛУ, третья группа (III группа) – 30 пациентов с реактивными изменениями периферических ЛУ. II и III группы являлись контрольными.

Критерии включения пациентов в основную I группу:

- Мужчины и женщины старше 18 лет, с лимфопролиферативным поражением поверхностных ЛУ;
- Наличие информированного согласия на проведение исследования.

Критерии исключения пациентов из основной I группы:

- Отсутствие пораженных при лимфомах поверхностных ЛУ;
- Поражение поверхностных ЛУ при лейкозах;
- Возраст меньше 18 лет;

- Отказ пациента от проведения исследования.

Критерии включения пациентов в II группу:

- Мужчины и женщины старше 18 лет, с метастатическим поражением поверхностных ЛУ;
- Наличие информированного согласия на проведение исследования.

Критерии исключения пациентов из II группы:

- Метастазы в поверхностных ЛУ из неэпителиальных опухолей;
- Отказ пациента от проведения исследования.

Критерии включения пациентов в контрольную III группу:

- Мужчины и женщины старше 18 лет, с реактивными изменениями поверхностных ЛУ;
- Наличие информированного согласия на проведение исследования.

Критерии исключения пациентов из III контрольной группы:

- Наличие онкологического заболевания в анамнезе.
- Отказ пациента от проведения исследования.

В исследование включены 88 (52,4%) пациентов мужского пола и 80 (47,6%) - женского. Возраст пациентов варьировал от 18 лет до 71 года (средний возраст 39,6±14,1 лет, медиана 35,5 лет). Распределение больных в группах в зависимости от пола и возраста представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста по группам

Возраст	I группа (n=108)				II группа (n=30)				III группа (n=30)			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Число пациентов	53	49,1	55	50,9	14	46,7	16	53,3	21	70,0	9	30,0
До 20 лет	3	5,7	6	10,9	-	-	-	-	2	9,5	-	-
21-30	13	24,5	13	23,7	-	-	2	12,5	7	33,3	6	66,7
31-40	15	28,3	18	32,7	4	28,6	5	31,2	8	38,1	-	-
41-50	10	18,9	6	10,9	-	-	3	18,8	3	14,3	1	11,1

Продолжение таблицы 3

51-60	8	15,1	6	10,9	4	28,6	4	25,0	1	4,8	1	11,1
61-70	4	7,5	4	7,3	6	42,8	2	12,5	-	-	1	11,1
Более 70	0	0,0	2	3,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Средний возраст	38,3±14,0*				49,4±12,9				34,8±10,9*			

*достоверные различия по сравнению со II группой, p<0.05

Достоверные различия в возрасте исследуемых больных были выявлены между I и II группами (p=0,0001) и между II и III группами (p=0,00002).

Из таблицы 3 видно, что пациенты II группы старше за счет мужчин возраста 61-70 лет. В I группе более половины, а в III группе две трети пациентов находилось в возрастной группе от 21 до 40 лет. Средний возраст мужчин и женщин достоверно не отличался.

В I группу включены 72 (66,7%) больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) и 36 (33,3%) больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ). У 70 (97,2%) из 72 пациентов выявлена классическая ЛХ, у двоих (2,8%) - нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием.

Таблица 4 – Распределение больных классической ЛХ относительно гистологических типов

Гистологический тип классической ЛХ (n=70)	абс.	%
Нодулярный склероз	57	81,4
Смешанноклеточный вариант	12	17,1
Вариант с преобладанием лимфоцитов	1	1,5

Согласно таблице 4 наиболее часто встречающимся гистологическим типом классической ЛХ оказался нодулярный склероз, который был выявлен у 57 (81,4%) больных.

НХЛ включала следующие нозологические формы: диффузная В-крупноклеточная лимфома; В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов; фолликулярная лимфома; лимфома Беркитта; Т-клеточная лимфома; лимфома

из клеток мантии; лимфобластная лимфома. Распределение больных по вариантам НХЛ представлено на рисунке 2.

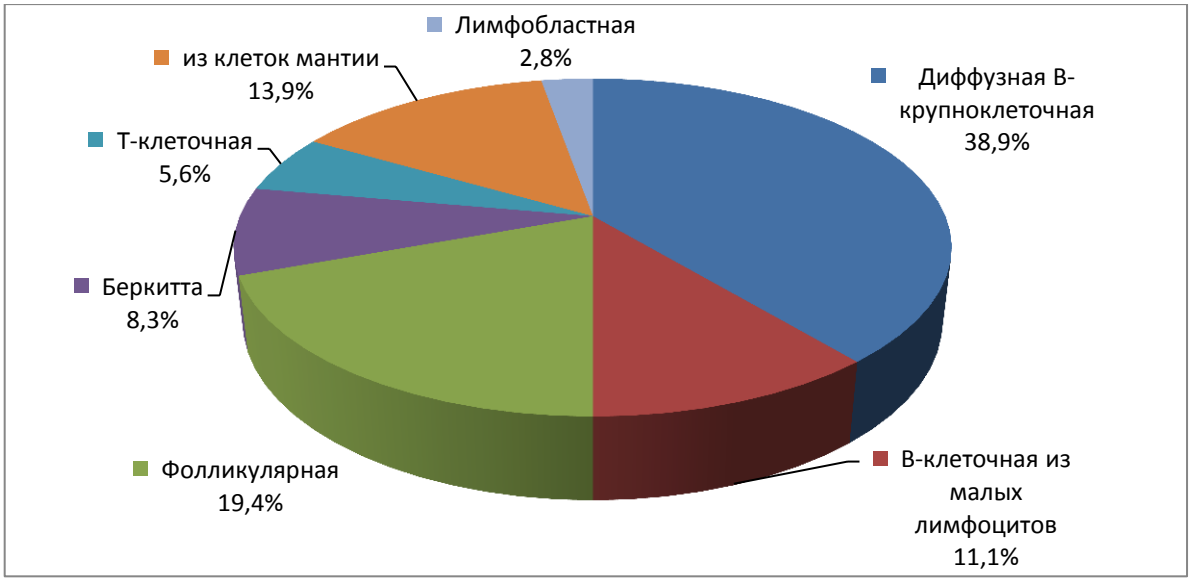


Рисунок 2 – Распределение больных по виду НХЛ

Определение стадии у больных лимфомами осуществляется на основании классификации Ann Arbor в модификации Cotswold с учетом всех методов диагностики, в том числе лучевых (таблица 1).

Таблица 5 – Распределение больных I группы по стадиям заболевания

Стадия	ЛХ (n=72)		НХЛ (n=36)		Всего (n=108)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
IA	1	1,4	3	8,3	4	3,7
IB	0	0,0	1	2,8	1	0,9
IIA	28	38,9	4	11,1	32	29,6
IIB	11	15,3	1	2,8	12	11,1
IIIA	2	2,8	4	11,1	6	5,6
IIIB	15	20,8	11	30,6	26	24,1
IVA	3	4,2	3	8,3	6	5,6
IVB	12	16,6	9	25,0	21	19,4

В таблице 5 представлено распределение больных лимфомами относительно стадии заболевания. В группе с лимфопролиферативными поражениями периферических ЛУ наиболее часто встречались пациенты со IIA стадией (29,6%) заболевания, то есть с поражением двух (или более) лимфатических зон по одну сторону диафрагмы без клинической симптоматики. Для больных ЛХ (n=72) в исследуемой группе также самой распространенной стадией оказалась IIA (38,9%), а для больных НХЛ (n=36) – IIIB стадия (30,6%) характеризующаяся поражением ЛУ или структур по обе стороны диафрагмы с выраженной клинической симптоматикой.

Группу больных с лимфопролиферативными изменениями периферических ЛУ составили 95 (88,0%) с первичным проявлением заболевания, а также 13 - (12,0%) с поздним рецидивом лимфомы. Среди 72 больных ЛХ первичное проявление было выявлено у 64 (в 88,9%), рецидивное – у восьми (11,1 %). Также, дебют НХЛ был обнаружен у 31 (86,1%) из 36 больных НХЛ.

В I группе у 10 (9,3%) больных лимфопролиферативные заболевания сочетались с другими синхронными и метахронными опухолями (таблица 6). Встречаемость первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) у больных НХЛ достоверно превышала таковую у больных ЛХ: в восьми (22,3%) случаях и в двух (2,8%) случаях, соответственно (p=0,002).

Таблица 6 – Распределение больных по сочетанию злокачественных образований с лимфомами

Синхронные и метахронные опухоли	ЛХ (n=72)		НХЛ (n=36)		Всего (n=108)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рак молочной железы	-	-	3	8,3	3	2,8
Рак щитовидной железы	2	2,8	1	2,8	3	2,8
Остеосаркома плечевой кости	-	-	1	2,8	1	0,9
Рак предстательной железы	-	-	2	5,6	2	1,8
Рак тела матки	-	-	1	2,8	1	0,9

Как представлено в таблице 6, рак молочной железы (РМЖ) и рак щитовидной железы (РЩЖ) у больных лимфомами встречались с одинаковой частотой – 2,8%. Метахронный РМЖ выявлен только у больных НХЛ в 8,3% случаев.

II группа включала пациентов с метастазами в поверхностных ЛУ, исходящие из эпителиальных опухолей, локализация которых представлена на рисунке 3.

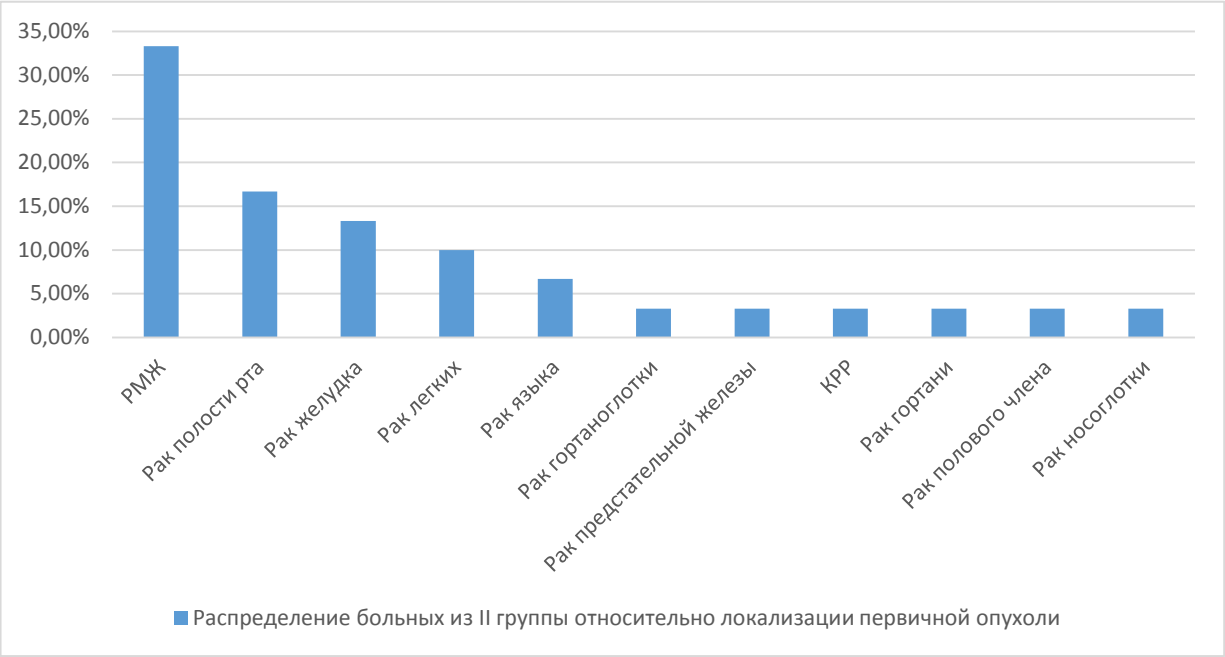


Рисунок 3 – Локализация первичных опухолей с метастазами в поверхностных ЛУ у больных из II группы

Согласно данным, изображенным на рисунке 3, у 10 (33,3%) из 30 (100%) пациентов данной группы измененные ЛУ были представлены метастазами РМЖ.

Эпителиальные опухоли, указанные на рисунке 3, соответствовали следующим гистологическим видам (рисунок 4): аденокарцинома – у 16 (53,3%) больных; плоскоклеточный рак – у 11 (36,7%) больных; мелкоклеточный рак – у трех (10,0%) больных.

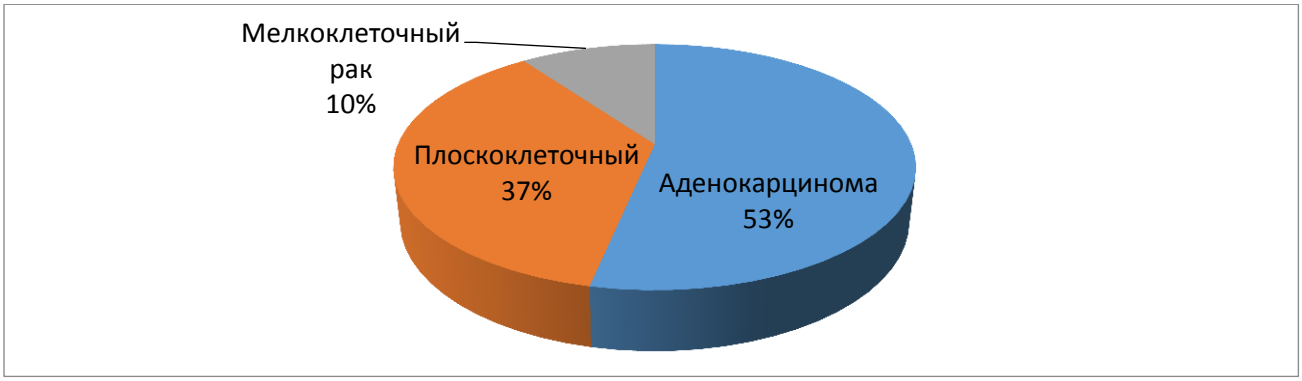


Рисунок 4 – Распределение больных из II группы относительно гистологического вида первичной опухоли и метастазов в ЛУ

В таблице 7 представлено распределение пациентов относительно количества пораженных зон.

Таблица 7 – Количество пораженных зон расположения периферических ЛУ у пациентов I и II групп

Количество пораженных периферических зон	ЛХ (n=72)		НХЛ (n=36)		I группа (ЛХ и НХЛ) (n=108)		II группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	6	8,3	8	22,2*	14	13,0	15	50,0+
2	9	12,5	5	13,9	14	13,0	8	26,7
3	17	23,6	7	19,4	24	22,2	3	10,0
4	20	27,8	4	11,1*	24	22,2	3	10,0
5	6	8,3	0	0,0	6	5,5	0	0,0
6	9	12,5	1	2,8	10	9,3	1	3,3
7	1	1,4	2	5,6	3	2,8	0	0,0
8	3	4,2	1	2,8	4	3,7	0	0,0
9	1	1,4	0	0,0	1	0,9	0	0,0
10	0	0,0	4	11,1*	4	3,7	0	0,0
Все	0	0,0	4	11,1*	4	3,7	0	0,0

*достоверные различия по сравнению с ЛХ, $p<0,05$
+достоверные различия по сравнению с лимфомами, $p<0,05$

Из таблицы 7 видно, что для пациентов из I группы характерно преимущественное поражение от одной до четырех анатомических зон расположения периферических ЛУ. Следует указать, что множественное поражение периферических зон в четырех (11,1%) случаях было выявлено только у больных НХЛ (n=36), что достоверно отличается от группы больных с ЛХ (p=0,011). Распространенная лимфаденопатия не характерна для пациентов из II группы. Также достоверно отличалась частота поражения одной периферической зоны у пациентов с метастатическим поражением ЛУ в сравнении с больными лимфомами: 15 (50,0%) больных и 14 (13,0 %) пациентов, соответственно (p=0,00001).

Помимо поражения поверхностных ЛУ у больных лимфомами в 91 (84,3%) случае были выявлены специфические изменения следующих органов и областей, представленных в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение больных ЛХ и НХЛ относительно частоты лимфопролиферативного поражения других органов и областей

Очаги экстралимфатического лимфопролиферативного поражения	ЛХ (n=72)		НХЛ (n=36)		Всего лимфомы (n=108)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наличие очагов экстралимфатического поражения	66	91,7	25	69,4*	91	84,3
Поражение печени	5	6,9	3	8,3	8	7,4
Поражение селезенки	16	22,2	6	16,7	22	20,4
Поражение забрюшинных ЛУ	25	34,7	17	47,2	42	38,9
Поражение мезентериальных ЛУ	9	12,5	5	13,9	14	13,0
Поражение мягких тканей	5	6,9	4	11,1	9	8,3
Поражение ЛУ средостения	59	81,9	13	36,1*	72	66,7
Поражение легких	10	13,9	1	2,8	11	10,2
Поражение полых органов (желудок, кишечник)	1	1,4	1	2,8	2	1,9
Поражение костей	4	5,6	4	11,1	8	7,4
Поражение костного мозга	2	2,8	3	8,3	5	4,6

Продолжение таблицы 8

Поражение органов репродуктивной системы	0	0,0	1	2,8	1	0,9
Поражение молочной железы	1	1,4	1	2,8	2	1,9

*достоверные различия между группами больных с ЛХ и НХЛ, p<0,05.

Как видно из таблицы 8, общая частота встречаемости экстралимфатических очагов поражения у больных НХЛ была достоверно ниже, чем у больных ЛХ: 25 (69,4%) пациентов и 66 (91,7%) пациентов, соответственно (p=0,004). Специфическое поражение ЛУ средостения наблюдалось у 59 (81,9%) из 72 больных ЛХ и у 13 (36,1%) из 36 больных НХЛ, p=0,00001.

Всем 168 пациентам выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование периферических ЛУ, включающее В-режим, цветовое и энергетическое допплеровское картирование, эластографию сдвиговой волной и компрессионную эластографию. При первичном обследовании КУУЗИ выполнялось 17 (15,7%) пациентам из I группы и 8 (26,7%) пациентам из II группы.

Результаты, полученные при мультипараметрическом ультразвуковом исследовании у 89 пациентов из I и у 19 пациентов из II группы, сравнивались с данными РКТ, ПЭТ/КТ, МРТ. Пациентам из III контрольной группы данные методы лучевой диагностики не проводились.

Таблица 9 – Частота применения лучевых методов визуализации у пациентов из I и II групп

Методы лучевой диагностики	ЛХ (n=72)		НХЛ (n=36)		I группа (n=108)		II группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЭТ/КТ	62	86,1	12	33,3	74	68,5	1	3,3
РКТ	33	45,8	10	27,8	43	39,8	13	43,3
МРТ	5	6,9	3	8,3	8	7,4	6	20,0

В таблице 9 продемонстрировано распределение пациентов из исследуемых групп относительно частоты использования вышепредставленных методов лучевой диагностики. В I группе наиболее часто применялась ПЭТ/КТ – у 74 (68,5%) пациентов. РКТ применялась одинаковой частотой у пациентов из I и II групп: у 43 (39,8%) пациентов из I группы и у 13 (43,3%) больных из II группы.

Одной из задач нашего исследования являлось выявление возможностей мультипараметрического ультразвукового исследования измененных при лимфомах периферических ЛУ в оценке эффективности лечения. Таким образом, у 108 первично обследованных пациентов из I группы была оценена динамика у 93 (86,1%), из которых 67 (72,0%) с диагнозом ЛХ и 26 (28,0%) – НХЛ. КУУЗИ в динамике проводилось у 15 пациентов. Полученные результаты сравнивали с данными 21 РКТ, 70 ПЭТ/КТ, 2 МРТ.

На рисунке 5 представлен дизайн исследования.

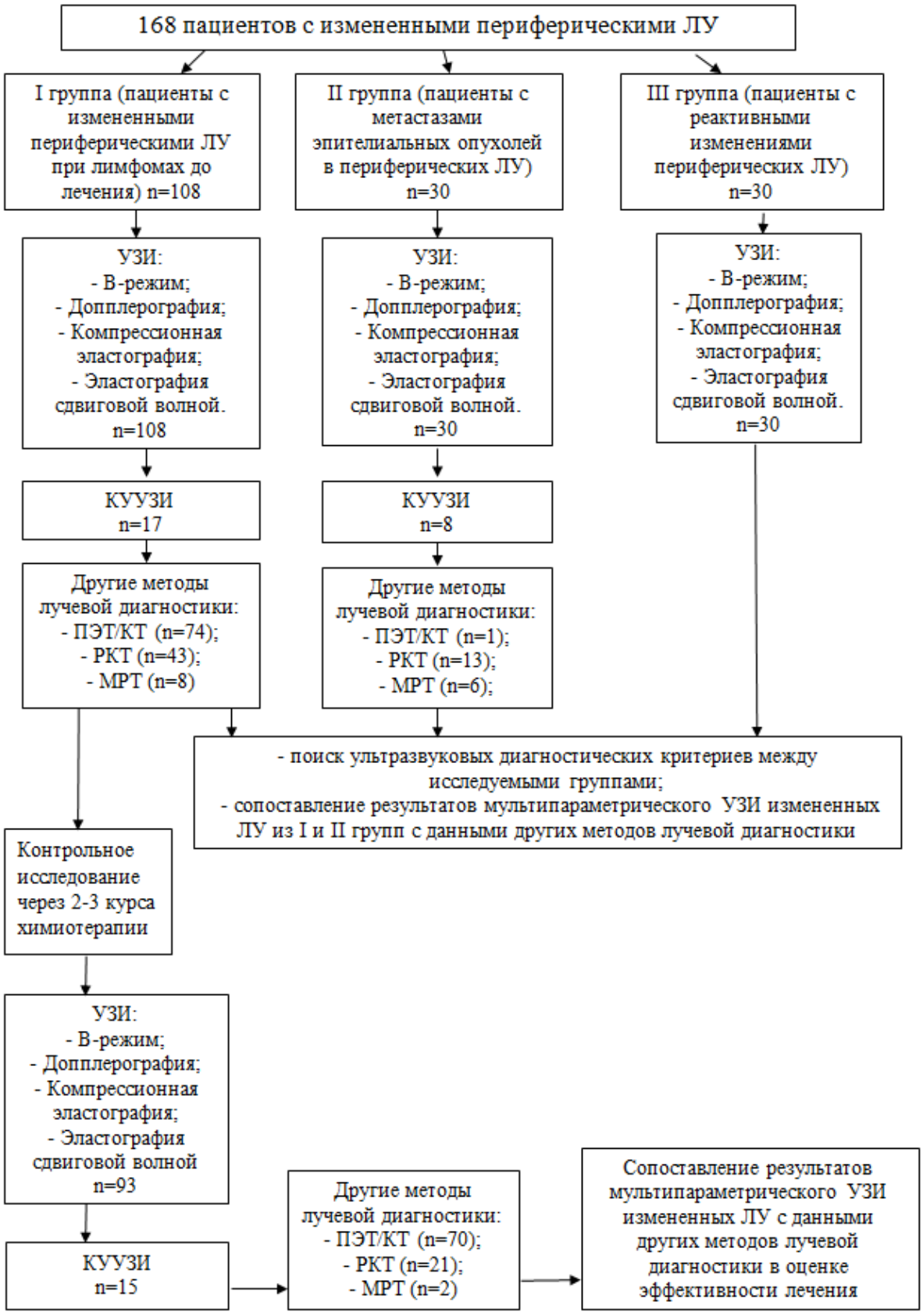


Рисунок 5 – Дизайн исследования

2.2. Методики ультразвукового исследования

Мультипараметрическое ультразвуковое исследование периферических ЛУ (подчелюстных, шейных, надключичных, подмышечных, паховых и бедренных) выполнено на ультразвуковых аппаратах Siemens Acuson S2000 и Philips Affiniti 70, с использованием высокочастотных линейных датчиков от 5 МГц до 12 МГц. Ультразвуковая эластография (компрессионная эластография и точечная эластография сдвиговой волной) проводилась на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S2000, оснащенным технологией Acoustic Force Radiation Impulse (ARFI - эластография сдвиговой волной) и eSie Touch (компрессионная эластография). Технология ARFI была представлена приложениями Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI) и Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ). Программное обеспечение для проведения КУУЗИ периферических ЛУ было установлено только на ультразвуковом аппарате Philips Affiniti 70.

2.2.1. Ультразвуковое исследование в серошкальном режиме

На первом этапе всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование периферических ЛУ в В-режиме с оценкой количества пораженных зон и их симметричности, с последующим определением зоны расположения контрольного поверхностного ЛУ. В осмотр были включены поверхностно расположенные ЛУ подчелюстных, подбородочной, шейных, надключичных, подключичных, подмышечных, паховых и бедренных областей. Для дальнейшего применения ультразвуковых методик контрольный ЛУ располагался на расстоянии более 1,0 см от сосудистых структур. Исследование предусматривало полипозиционное сканирование в поперечной, продольной и косой плоскостях с определением наибольших линейных размеров. В случае, если плоскость сканирования высокочастотного линейного датчика не позволяла полностью визуализировать контрольный ЛУ (или конгломерат измененных ЛУ), измерения проводились с помощью конвексного датчика с частотой от 2,5 до 7 МГц.

Анализ полученных серошкальных изображений проводился с учетом следующих ультразвуковых признаков (Таблица 10).

Таблица 10 – Перечень ультразвуковых признаков, используемых для описания измененных периферических ЛУ

Ультразвуковой признак	**Описание**
Количество ЛУ в контрольной зоне	Один; Несколько (от двух до пяти ЛУ) Множество (более пяти)
Форма	Плоская; Овальная; Округлая; Неправильная.
Контуры	Ровные Неровные
Отношение к рядом расположенным ЛУ	Отдельное расположение; Слияние в конгломераты.
Эхогенность ЛУ по отношению к окружающим тканям	Изоэхогенный Гипоэхогенный Гиперэхогенный
Однородность структуры ЛУ	Однородная; Диффузно-неоднородная;
Наличие дополнительных включений в ЛУ	Кальцинаты; Жидкостные участки;
Сохранение кортико-медуллярной дифференцировки	Да / Нет
Визуализация гиперэхогенного синуса ЛУ	Да / Нет
Состояние коркового вещества ЛУ	Не изменено (толщина менее 3,0 мм); Равномерное утолщение (толщиной более 3,0 мм); Неравномерное утолщение (толщиной более 3,0 мм); Не определяется.

2.2.2. Ультразвуковая допплерография

Цветовое и/или энергетическое допплеровское картирование демонстрировало характер и степень кровоснабжения исследуемого ЛУ.

Анализ допплерографического исследования проводился на основании следующих признаков:

- наличие кровотока в ЛУ (да/нет);
- интенсивность кровотока (гипо-/гиперваскуляризация);
- характер расположения сосудов (в области ворот/диффузно/по периферии);
- сохранность ангиоархитектоники (да/нет).

2.2.3. Ультразвуковая эластография

Для получения достоверных результатов качественного и количественного эластографического картирования выбирались измененные поверхностные ЛУ на расстоянии 1,0 см от сосудистых структур.

I.Компрессионная эластография.

Компрессионная эластография проводилась на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S2000 при помощи функции eSie Touch. При активации данного приложения изображение на экране разделялось на две части: зона с серошкальным изображением в В-режиме и зона цветового эластографического картирования, представленная наложением на серошкальное изображение цветной компрессионной картины. Для получения эластограммы измененного лимфатического узла в течение 5-8 секунд производилась легкая ручная компрессия датчиком исследуемого лимфатического узла до того момента, когда в зоне интереса на экране монитора не отображалось несколько последовательных статических изображений, содержащих минимальное количество шумов и артефактов. Жесткость тканей на экране отображалась различными цветами – синим (характеризует жесткую ткань), зеленым (умеренно-жесткая ткань) и красным (эластичная ткань) (рисунок 4). Полученные эластограммы оценивались по четырехступенчатой классификации качественных характеристик, предложенной Furukawa M.K. и соавторами в 2007 года [68] (рисунок 1).

II.Эластография сдвиговой волной.

Данная методика также проводилась на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S2000 с использованием технологии Acoustic radiation force impulse (ARFI), представленная приложениями Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI) и Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ).

а) Методика VTI представляет собой процесс получения качественного серошкального изображения относительной жесткости исследуемых структур путем измерения смещений структур ткани под воздействием акустического (толчкового) импульса, генерируемого ультразвуковым датчиком. Жесткие зоны на эластограмме картируются черным цветом, эластичные – белым.

Для оценки полученных эластограммы применялась шестиступенчатая классификация, предложенная Zhang F.et al. (2017) [120] (рисунок 6):

- 1 тип – гомогенная белая структура (эластичная) с единичными мелкими вкраплениями черного цвета;
- 2 тип – большая часть белого цвета с маленькими участками черного;
- 3 тип – одинаковое количество белых и черных участков;
- 4 тип - большая часть черного цвета с маленькими участками белого;
- 5 тип - гомогенная черная структура (жесткая) с единичными мелкими вкраплениями белого цвета;
- 6 тип – полностью черная структура (жесткая).

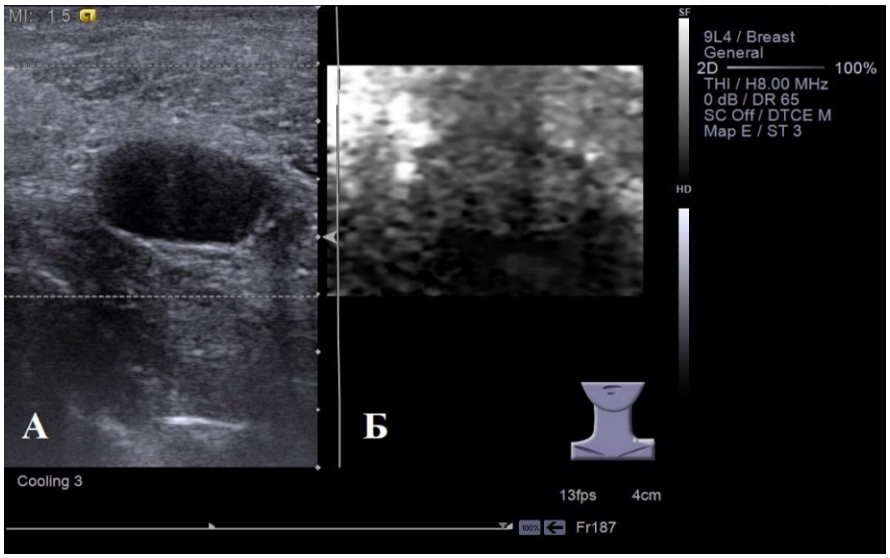


Рисунок 6 – Изображение измененного надключичного ЛУ при лимфоме Ходжкина в режиме VTI, соответсвующее 4 эластотипу по Zhang F.et al. (2017): А – изображение в В-режиме; Б – серошкальная эластограмма

Помимо качественной оценки эластограммы в режиме VTI проводилась оценка соотношения площадей («Area Ratio») контура ЛУ на изображении в В-режиме к контуру ЛУ на эластограмме при помощи функции «Area Ratio» (рисунок 7).

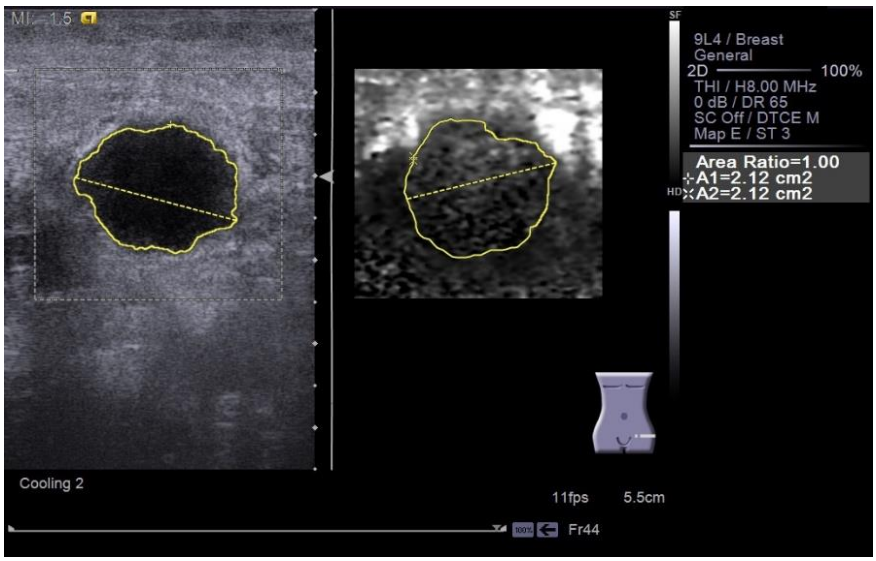


Рисунок 7 – Изображение измененного пахового ЛУ при лимфоме Ходжкина в режиме VTI с определением соотношения площадей контуров ЛУ на изображении в В-режиме и на эластограмме

b) VTQ – режим, позволяющий определить скорость сдвиговой волны (в м/с) в измененном поверхностном ЛУ путем наложения окна интереса размером 0,7х0,5 см на стандартное серошкальное ультразвуковое изображение (рисунок 8).

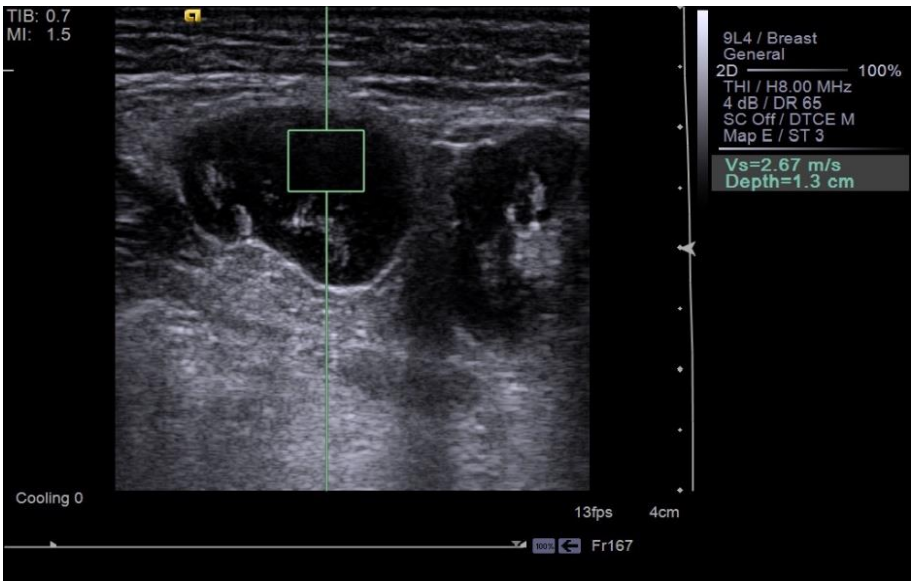


Рисунок 8 – Измерение скорости сдвиговой волны в измененном подмышечном ЛУ при диффузной В-крупноклеточной лимфоме с помощью режима VTQ

При измерении скорости сдвиговой волны датчик устанавливался перпендикулярно исследуемой области, окно интереса – в область измененного лимфатического узла. Процесс измерения скорости сдвиговой волны производился в автоматическом режиме посредством последовательного нажатия кнопки «update» на панели ультразвукового аппарата. Для получения достоверного среднего значения скорости сдвиговой волны выполнялось не менее 10 измерений. Также в исследование были включены минимальные и максимальные показатели скорости сдвиговой волны.

2.2.4. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением

Метод КУУЗИ основан на использовании микропузырьковых контрастных агентов в дополнение к серошкальному ультразвуковому исследованию в В-режиме. Используемые в настоящее время ультразвуковые контрастные препараты представляют собой микропузырьки инертного газа (гексофторида

серы), стабилизированные фосфолипидной оболочкой, обладающие высокой эхогенностью. Размеры микропузырьков сопоставимы с размерами эритроцитов, и составляют всего 1-4 мкм в диаметре, что способствует их проникновению в микрососудистое русло без выхода за его пределы. В результате, в режиме реального времени возможно проводить оценку сосудистой архитектоники.

В Российской Федерации для выполнения КУУЗИ лицензирован только один контрастный препарат SonoVue® (гексафторид серы, окруженный фосфолипидной оболочкой, Bracco SpA, Milan, Italy).

Методика проведения КУУЗИ полностью основана на клинических рекомендациях Европейской федерации специалистов по ультразвуковому исследованию в медицине и биологии (EFSUMB), ультразвуковому исследованию с контрастным усилением органов внепеченочной локализации от 2017 года [101].

Контрастный препарат SonoVue® (Bracco SpA, Milan, Italy) в объеме 4,8 мл болюсно вводился больным через внутривенный катетер, установленный в периферическую (локтевую) вену. С момента внутривенного введения контраста в течение трех минут производился мониторинг и запись стадий накопления и вымывания контраста из измененного ЛУ.

Как известно, в ЛУ выделяют две фазы контрастного усиления [101]:

- Артериальная фаза начинается с 10-20 секунд до 35-40 секунд после введения контрастного вещества;
- венозная фаза начинается через 30-45 секунд после введения контрастного вещества, показывая плато и затем прогрессирующее снижение степени контрастирования.

Качественная оценка КУУЗИ включала:

- интенсивность контрастирования по отношению к окружающим тканям (гипо-/гипер-/изоконтрастирование);
- характер накопления контрастного препарата во всех фазах (гомогенное/ гетерогенное с неконтрастируемыми участками/ контрастирование по периферии ЛУ/ контрастирование в центральной зоне ЛУ).

Для объективизации полученных данных проводилось построение кривой интенсивность-время (time intensity curve (TIC)) на ультразвуковом аппарате в специализированном разделе для анализа проведенного КУУЗИ (рисунок 9). В нашем исследовании оценивались следующие параметры TIC: time to peak (TTP) - время до максимальной концентрации контраста в очаге; пик интенсивности (PI) – сигнал от микропузырьков в момент их максимальной концентрации в очаге; площадь под кривой (AUC).

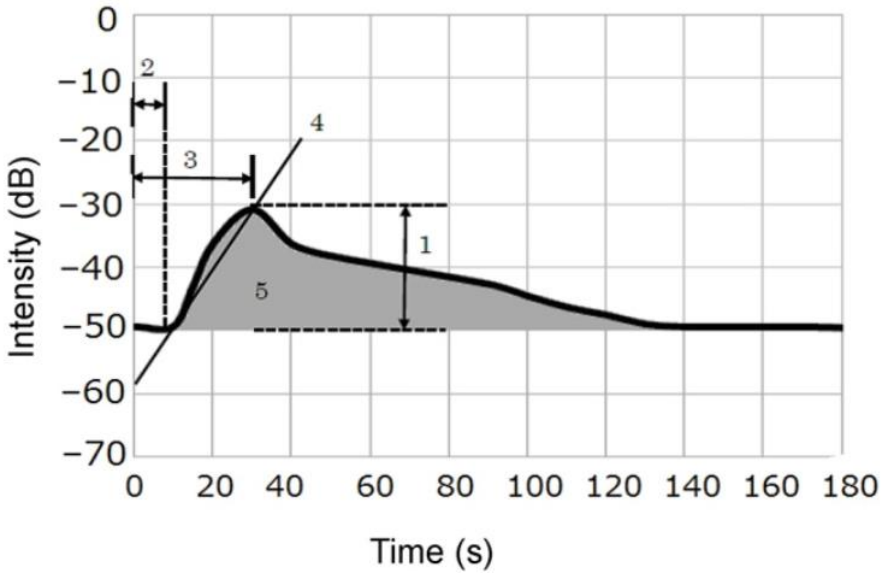


Рисунок 9 – Кривая интенсивность-время. 1 – пик интенсивности; 2 – время до «wash-in»; 3 – время до максимальной концентрации контраста (time to peak (TTP); 4 – наклон кривой «wash-in»; 5 – площадь под кривой (area under the curve (AUC) [111].

2.3 Другие методы лучевой диагностики

Такие методы лучевой диагностики, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ), рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) применяются с целью определения распространенности злокачественного процесса, для стадирования лимфопролиферативного заболевания, а также для оценки эффективности лечения.

2.3.1 Позитронно-эмиссионная томография совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

ПЭТ/КТ проводилась пациентам из I (n=74 до лечения; n=70 после нескольких циклов химиотерапии) и II (n=1) групп на томографах «Siemens Biograph mCT 40» с использованием 18-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ). Данный радиофармпрепарат (РФП) применяется для изучения метаболизма глюкозы в организме, которая в большей степени накапливается в злокачественных образованиях. Исследования проводились натощак (не менее 4-х часов голодания) для обеспечения нормального уровня глюкозы в крови (4,0-7,0 ммоль/л). Предварительно всем пациентам измерялся уровень глюкозы в крови. 18F-ФДГ вводилась в локтевую вену в дозе 200 МБк/м2 поверхности тела пациента (370-450 МБк). Для проведения исследования пациента укладывали на спину с заведенными руками за голову. Область сканирования – все тело. РКТ включала в себя получение топограммы и низкодозной РКТ для коррекции ослабления. В некоторых случаях применялась диагностическая РКТ для более детальной анатомической визуализации, в том числе и с контрастным усилением. Режим Fusion позволял совмещать полученные РКТ и ПЭТ изображения. На серии полученных ПЭТ/КТ-срезов выявлялись очаги патологического накопления РФП в измененных периферических ЛУ и в них измерялись уровни накопления РФП (maxSUV - standardized uptake value), поперечные и продольные размеры. Для оценки метаболического ответа на лечение у больных лимфомами использовалась шкала Deauville [10], представленная в таблице 2.

2.3.2 Рентгеновская компьютерная томография

РКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза проводилась 56 пациентам из I (n=43 до лечения; n=21 после двух/трех циклов химиотерапии) и II (n=13) групп на мультиспиральных компьютерных томографах «Somatom Emotion 6» и «Somatom Sensation 4» (Siemens) с применением йодсодержащего контрастного препарата «Омнипак» (производитель «GE Healthcare») в концентрации 300 - 370 мг/мл. Также 21 больному из I группы после нескольких

циклов химиотерапии выполнялась контрольная РКТ. На первом этапе осуществлялось исследование без контрастирования для получения нативной фазы. Толщина среза составляла 3 мм. Средняя скорость введения контрастного вещества составляла 2,5 мл/сек. После введения болюса контрастного средства осуществлялось введение физиологического раствора в объеме до 50 мл. На полученных РКТ-изображениях оценивалось количество пораженных зон, в том числе и измененных периферических ЛУ, их размеры (по косой оси, поперечные и продольные).

2.3.3 Магнитно-резонансная томография

МРТ выполнялась 14 пациентам на аппаратах «Magnetom Avanto» (1,5T), «Magnetom Espree» (1,5T) (Siemens). Из I группы восьми пациентам до лечения и двум пациентам после нескольких циклов химиотерапии МРТ осуществлялась в режимах Т1-взвешенное изображение (Т1 ВИ), Т2-взвешенное изображение (Т2 ВИ), диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ, b=50, 600, 800 с/мм2). Шести пациентам из группы с метастатическими изменениями периферических ЛУ (II группа) МРТ проводилась с внутривенным введением контрастного препарата «Омнискан» (производитель «GE Healthcare») в концентрации 0,5 ммоль/мл.

Оценка эффективности лечения проводилась после 2-3 цикла химиотерапии с учетом полного обследований методами лучевой диагностики, применявшимися до начала лечения. Для этой цели использовалась классификация, представленная в Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [29].

2.4 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц «Microsoft Excel», статистических программ STATISTICA for Windows v.10. производителя StatSoft Inc. (США) и SPSS Statistics v.21 производителя IBM (США).

Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки

применялся точный критерий Фишера и $\chi 2$. Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Оценку информативности различных методов исследования у больных с верифицированными диагнозами проводили по показателям чувствительности, специфичности и точности, которые определялись по стандартным формулам:

Чувствительность (способность метода диагностики давать верный результат)

= ИП / (ИП+ЛО) х 100%

Специфичность (способность метода диагностики не давать ложноположительных результатов при отсутствии заболевания)

= ИО / (ИО+ЛП) х 100%

Точность (доля правильных результатов теста среди всех результатов)

= (ИО+ИП) / (ИО+ЛО+ИП+ЛП) х 100%

Прогностическая ценность положительного результата

= ИП / (ИП+ЛП) х 100%

Прогностическая ценность отрицательного результата

= ИО / (ИО+ЛО) х 100%

ИП — истинно положительные результаты у пациентов, действительно больных данным заболеванием.

ИО — истинно отрицательные результаты у людей, действительно не больных данным заболеванием.

ЛП — ложноположительные результаты у пациентов, не больных данной болезнью.

ЛО — ложноотрицательные результаты у пациентов, больных данной болезнью.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Ультразвуковое исследование является первоэтапным методом лучевой диагностики в случаях увеличения периферических лимфатических узлов (ЛУ). Разработка современных ультразвуковых методик позволяет тщательно изучить структуру измененного ЛУ, с последующей дифференциальной диагностикой.

3.1. Ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов в В-режиме и режиме допплеровского картирования

Ультразвуковое исследование в В-режиме выполнено пациентам всех трех групп - I группа – 108 пациентов с лимфопролиферативными изменениями периферических ЛУ (ЛХ n=72 и НХЛ n=36), II группа – 30 пациентов с метастатическим поражением периферических ЛУ, III группа (контрольная) – 30 пациентов с реактивными изменениями периферических ЛУ.

Проводилось сравнение ультразвуковых признаков не только между исследуемыми группами, но и внутри I группы между больными с ЛХ и НХЛ.

В таблице 11 представлено распределение пациентов из I, II и III групп относительно расположения контрольных ЛУ в периферических областях.

Таблица 11 – Распределение пациентов в исследуемых группах относительно локализации контрольных поверхностных ЛУ

Наименование зон расположения периферических ЛУ	I группа (n=108)		II группа (n=30)		III группа (контрольная) (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Подчелюстная область	3	2,8	9	30,0*	10	33,3*
Подбородочная область	1	0,9	1	3,3	0	0,0
Область шеи	11	10,2	0	0,0	2	6,7
Надключичная область	60	55,6	6	20,0*	0	0,0*+
Подключичная область	4	3,7	1	3,3	0	0,0
Подмышечная область	25	23,1	10	33,4	8	26,7

Продолжение таблицы 11

Паховая область	4	3,7	3	10,0	9	30,0*
Бедренная область	0	0,0	0	0,0	1	3,3

Примечания: *достоверные различия по сравнению с I группой, p<0,05;
+достоверные различия по сравнению со II группой, p<0,05.

Согласно данным, представленным в таблице 11, ЛУ в подчелюстной области чаще поражались у пациентов из II (n=9, 30,0%) и III (n=10, 33,3%) групп, в отличие от пациентов из I (n=3, 2,8%) группы (p=0,0001 и p=0,00001 соответственно). Поражения надключичных ЛУ наблюдалось у 60 пациентов (55,6%) с лимфомой, что достоверно отличалось от групп пациентов с метастазами (p=0,0004) и с реактивно измененными поверхностными ЛУ (p=0,00001). Ни у одного из пациентов III группы не выявлено поражения надключичных ЛУ по сравнению с пациентами из II группы (p=0,012). Частота встречаемости воспалительных изменений паховых ЛУ была достоверно выше, чем лимфопролиферативных и метастатически измененных (p=0,0001).

Для пациентов из группы с лимфомами характерна распространенная лимфаденопатия с множественным синхронным поражением (87% случаев). Метастазы выявлялись в зонах регионарного лимфоотока от первичной опухоли. Преимущественное поражение подмышечной области в 33,4 % случаев наблюдалось за счет преобладания в исследуемой группе больных раком молочной железы. Для реактивных изменений ЛУ излюбленной локализацией являлись подчелюстная и паховая области (в 33,3 и 30% случаев соответственно), что связано с близостью локализаций зон хронического воспаления.

Периферические зоны расположения измененных ЛУ при ЛХ и НХЛ представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Частота поражения периферических ЛУ у пациентов с ЛХ и НХЛ

Наименование зон расположения периферических ЛУ	ЛХ (n=72)		НХЛ (n=36)	
	абс.	%	абс.	%
Подчелюстная область	1	1,4	2	5,6
Подбородочная область	0	0,0	1	2,7
Область шеи	5	6,9	6	16,7
Надключичная область	54	75,0	6	16,7*
Подключичная область	2	2,8	2	5,6
Подмышечная область	9	12,5	16	44,4*
Паховая область	1	1,4	3	8,3
Бедренная область	0	0,0	0	0,0

Примечание: *достоверные различия по сравнению с ЛХ, $p<0,05$.

Как видно из приведенной таблицы 12, у 54 (75,0%) из 72 больных ЛХ зарегистрировано поражение надключичных ЛУ, тогда как ЛУ при НХЛ в данной зоне были изменены только у 6 (16,7%) из 36 больных ($p=0,00001$). Таргетной зоной для НХЛ оказалась подмышечная область, в которой выявлены лимфопролиферативные изменения ЛУ у 16 (44,4%) больных ($p=0,0003$).

Количество пораженных поверхностных ЛУ в контрольной зоне у пациентов в исследуемых группах представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Распределение пациентов из I, II и III групп по количеству измененных ЛУ.

Количество измененных периферических ЛУ в контрольной зоне	I группа (n=108)		II группа (n=30)		III группа (контрольная) (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Один ЛУ	10	9,3	10	33,3*	14	46,7*
Несколько ЛУ (не больше пяти ЛУ)	39	36,1	12	40,0	16	53,3

Продолжение таблицы 13

Множество ЛУ (более пяти ЛУ)	59	54,6	8	26,7*	0	0,0*+

Примечание: *достоверные различия по сравнению с I группой, p<0,05;
+достоверные различия по сравнению со II группой, p<0,05.

Для 59 пациентов (54,6%) с лимфопролиферативными изменениями ЛУ характерна множественность поражения, в отличие от других патологических состояний. Выявлены достоверные различия в частоте поражения одного ЛУ у пациентов из II и III по сравнению с I группой (p=0,002 и p=0,00001 соответственно). Множественная лимфаденопатия никогда не встречалась у пациентов из III группы по сравнению с таковой у пациентов с лимфомами (p=0,0023) и с метастазами (p=0,00001).

Относительно количества пораженных поверхностных ЛУ в одной зоне не было выявлено достоверных различий при сравнении ЛХ и НХЛ.

Слияние в конгломераты и отдельное расположение измененных ЛУ наблюдалось с одинаковой частотой во всех группах (Таблица 14), в том числе при ЛХ и НХЛ. Конгломераты ЛУ встречались у 13 (18,1%) пациентов с ЛХ и у 11 (30,6%) больных с НХЛ.

Таблица 14 – Распределение пациентов в зависимости от отсутствия или наличия слияния измененных ЛУ в конгломераты.

Расположение измененных ЛУ	I группа (n=108)		II группа (n=30)		III группа (контрольная) (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Конгломерат ЛУ	24	22,2	4	13,3	4	13,3
Отдельно расположенные ЛУ	84	77,8	26	86,7	26	86,7

По форме исследуемые измененные периферические ЛУ были разделены на округлые, овальные и неправильной формы. Неправильная форма ЛУ представляет собой нелинейную деформацию ЛУ в виде формирования волнистого контура ЛУ за счет неравномерности коркового слоя (Рисунок 10).

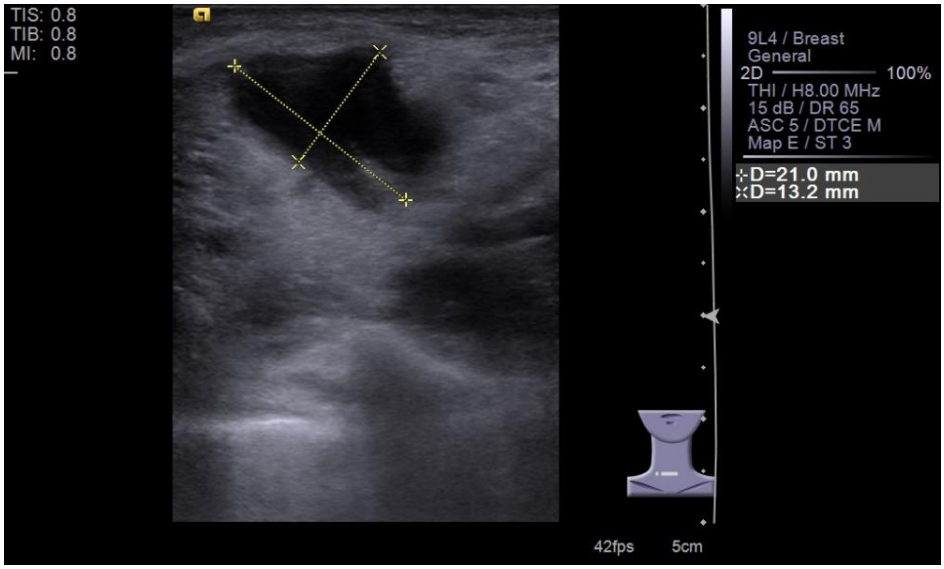


Рисунок 10 – Неправильная форма измененного ЛУ при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от формы ЛУ представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Распределение пациентов в зависимости от формы измененных ЛУ

Форма пораженных периферических ЛУ	I группа (n=108)		II группа (n=30)		III группа (контрольная) (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Округлая форма	22	20,4	6	20,0	0	0,0*+
Неправильная форма	75	69,4	17	56,7	4	13,3*+
Овальная форма	11	10,2	7	23,4	26	86,7*+

Примечание: *достоверные различия по сравнению с I группой, $p<0,05$
+достоверные различия по сравнению со II группой, $p<0,05$

На основании данных, представленных в таблице 15, можно сделать вывод, что ЛУ с реактивными изменениями имеют преимущественно овальную форму

(86,7%). Данное распределение пациентов из III группы достоверно отличалось от такового у пациентов из I группы (p=0,00001) и II группы (p=0,00001). Для измененных при лимфомах и метастазах ЛУ характерна округлая (20,4% и 20,0% соответственно) и неправильная формы (69,4% и 56,7% соответственно). Форма ЛУ между ЛХ и НХЛ достоверно не отличалась.

Размеры измененных при лимфомах поверхностных ЛУ варьировались от 0,5 см до 5,0 см и более, а при метастазах не превышали 4,9 см. У пациентов с реактивной лимфаденопатией размеры периферических ЛУ в основном были в диапазоне от 1,0 см до 3,4 см, но в единичном случае (3,3%) выявлено увеличение ЛУ до 4,4 см.

Измерение ЛУ во всех группах проводилось с определением продольного и передне-заднего размеров. Средние значения данных размеров представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Средние значения продольного и передне-заднего размеров контрольных ЛУ в исследуемых группах

Размеры измененных ЛУ	I группа (n=108)	II группа (n=30)	III группа (контрольная) (n=30)
Средний размер, см			
Продольный размер	2,98±1,51	2,30±0,94*	2,22±0,71*
Передне-задний размер	1,72±0,95	1,26±0,51*	0,79±0,19*+

Примечание: *достоверные различия по сравнению с I группой, p<0,05
+достоверные различия по сравнению со II группой, p<0,05

Поверхностные ЛУ с метастатическими изменениями обладали меньшим средним продольным и передне-задним размерами, чем ЛУ при лимфомах (p=0,02 и p=0,013 соответственно). ЛУ у пациентов из контрольной группы также были меньше по размерам в отличие от пациентов из I группы (для продольного размера – p=0,0008, для передне-заднего – p=0,0000001). По результатам оценки отношения продольного размера к передне-заднему размеру (П/ПЗ) отмечено, что при злокачественной трансформации ЛУ как при лимфомах, так и при метастазах, отношение продольного размера к передне-заднему размеру оказалось меньше

двух, что объективизировало тенденцию к формированию округлой формы (Рисунок 11). Для реактивной лимфаденопатии характерна овальная форма, при которой отношение продольного размера к передне-заднему размеру была больше 2 (Рисунок 12).

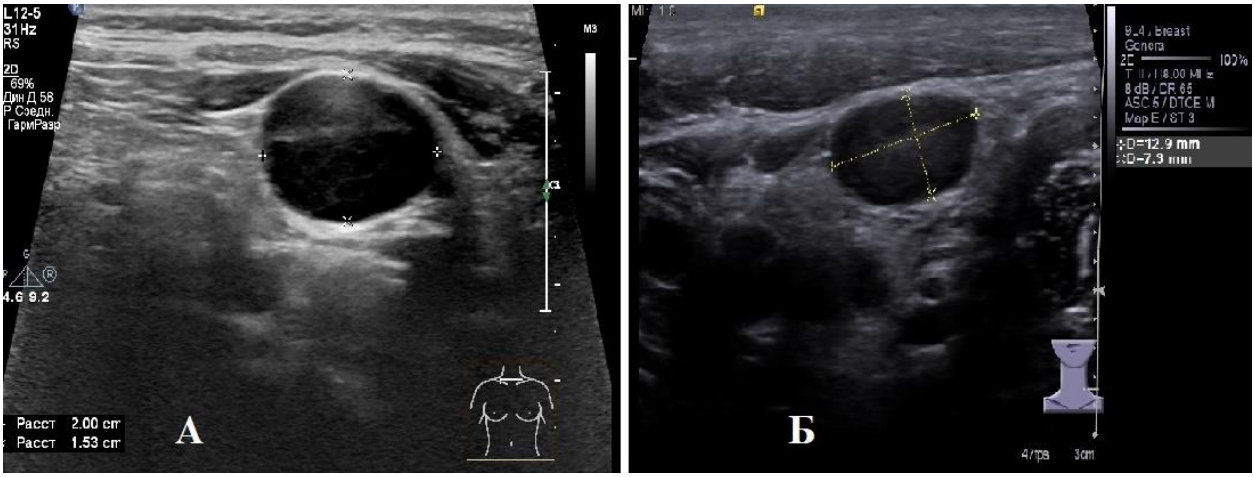


Рисунок 11 – Округлая форма измененных надключичных ЛУ (П/ПЗ<2): А – при ЛХ; Б - при метастазе аденокарциномы желудка

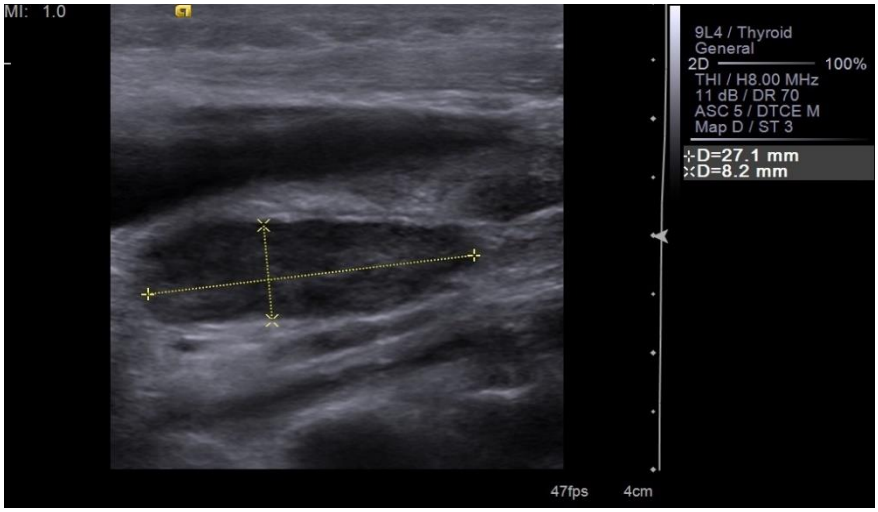


Рисунок 12 – Овальная форма шейного ЛУ при реактивной лимфаденопатии у пациента из III группы, П/ПЗ>2

При определении размеров измененных ЛУ внутри I группы (при ЛХ и НЛХ) были выявлены, достоверные различия между средними значениями продольных размеров ЛУ при НХЛ (3,53±1,90 см) и при ЛХ – 2,71±1,20 см

(p=0,007). Средние значения передне-задних размеров между лимфомами не отличались.

В III (контрольной) группе 100,0% исследуемых ЛУ имели ровные контуры в отличие от I и II групп (74,1% и 83,3% соответственно). Выявлены статистически значимые различия при сравнении контуров ЛУ при ЛХ и НХЛ (p=0,028). Ровными контурами обладали измененные ЛУ у 58 (80,6%) больных ЛХ и у 22 (61,1%) больных НХЛ. Неровные контуры ЛУ были характерны для 14 (19,4%) больных ЛХ и, также для 14 (38,9%) больных НХЛ.

Все контрольные ЛУ в исследуемых группах в В-режиме имели гипоэхогенную структуру. Нами проведена оценка однородности измененных поверхностных ЛУ, которая представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Распределение пациентов I, II и III групп в зависимости от однородности структуры исследуемых измененных ЛУ

Структура пораженного контрольного периферического ЛУ	I группа (n=108)		II группа (n=30)		III группа (контрольная) (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Однородная структура	25	23,1	2	6,7*	22	73,3*+
Структура с кальцинатами	0	0,0	1	3,3	0	0,0
Структура с жидкостными включениями	2	1,9	1	3,3	0	0,0
Диффузно неоднородная структура	81	75,0	26	86,7	8	26,7*+

Примечание: *достоверные различия по сравнению с I группой, p<0,05
+достоверные различия по сравнению со II группой, p<0,05

Диффузно неоднородная структура измененных ЛУ выявлена у 81 (75,0%) пациента из I группы и у 26 (86,7%) пациентов из II группы (рисунок 13). Достоверно различалась частота встречаемости однородной структуры ЛУ между

группами пациентов с реактивной лимфаденопатией и лимфомами (p=0,00001), и метастазами (p=0,00001). В 25 (23,1%) случаях у больных лимфомами также была зафиксирована однородная структура ЛУ (рисунок 13). Данная ультразвуковая структура имела место лишь у двух (6,7%) пациентов с метастазами, что достоверно отличалось от I группы (p=0,033).

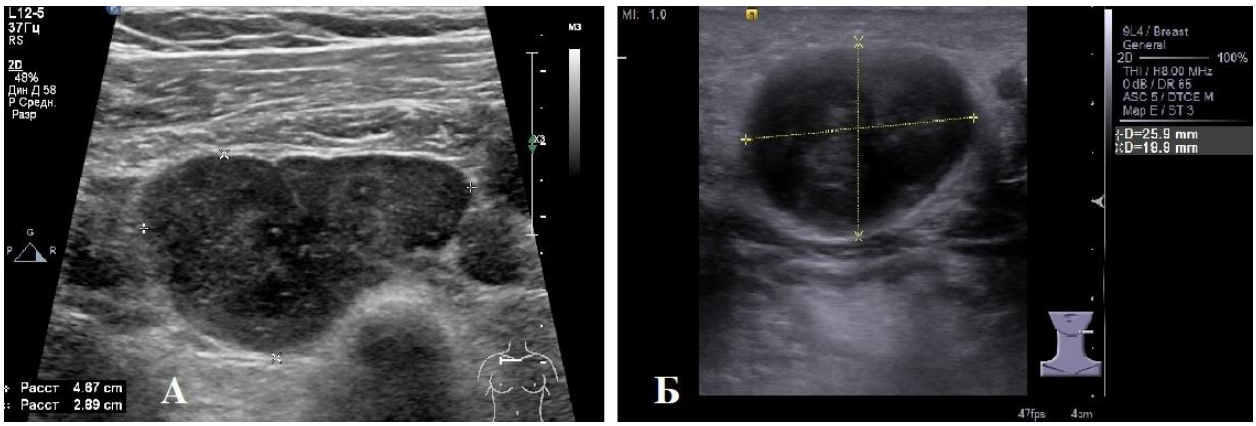


Рисунок 13 – Диффузно неоднородная структура измененных ЛУ: А – поражение подключичных ЛУ при фолликулярной лимфоме; Б – метастаз плоскоклеточного рака в подчелюстном ЛУ

При оценке однородности структуры измененных ЛУ у больных ЛХ и НХЛ достоверных различий выявлено не было.

В ходе нашего исследования отмечено, что при злокачественной трансформации ЛУ, как при лимфомах, так и при метастазах, корковое и мозговое вещество претерпевают кардинальные изменения (Рисунок 14). Так при лимфомах корковое вещество в 20 (18,5%) случаях было неравномерно утолщено (деформировано) и в 88 (81,5%) случаев вовсе не дифференцировалось. Аналогичная ситуация наблюдалась и в ЛУ с метастатическими изменениями: неравномерное утолщение выявлено у 11 (36,7%) пациентов, отсутствие – у 16 (60,0%) пациентов. Согласно выше представленным данным, неравномерное утолщение коркового слоя достоверно чаще встречалось у пациентов из II группы (p=0,00001). Напротив, при метастазах реже отсутствовала дифференцировка коркового вещества, чем при лимфомах (p=0,016).

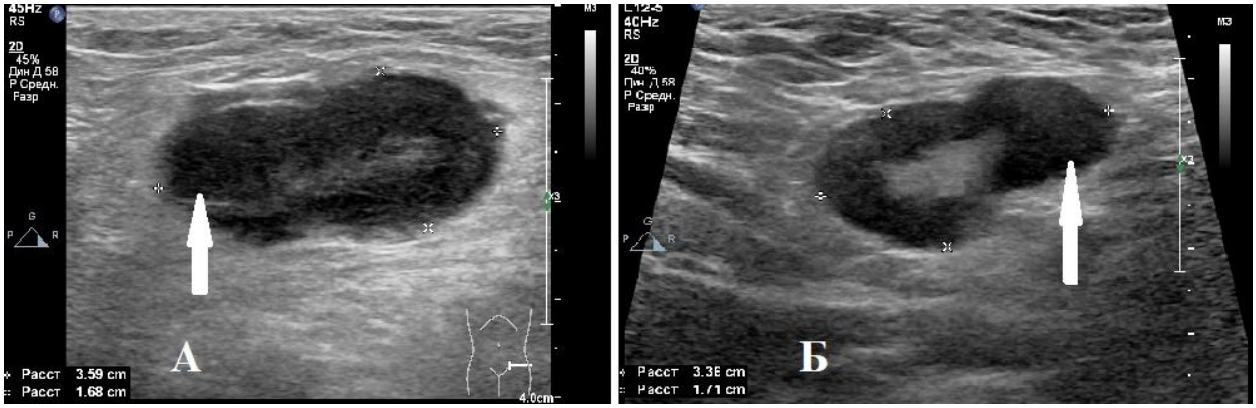


Рисунок 14 – Неравномерное утолщение коркового слоя (указано белой стрелкой) измененных ЛУ: А – при диффузной В-крупноклеточной лимфоме; Б – при метастазах рака молочной железы

Для измененных ЛУ при воспалительном процессе корковый слой в 12 случаях (40,0%) был неизменен, в девяти случаях (30,0%) оказался равномерно утолщен, неравномерное утолщение выявлено в четырех случаях (13,3%) и отсутствие дифференцировки наблюдалось в пяти случаях (16,7%). Все варианты характеристик коркового слоя при реактивной лимфаденопатии достоверно отличались от I и II групп ($p<0,05$). Статистически значимых различий по частоте встречаемости данного ультразвукового признака между лимфомами выявлено не было.

Изменения формы и архитектоники мозгового вещества в ЛУ при злокачественном процессе (при лимфомах и метастазах) регистрировались в тандеме с изменениями структуры коркового вещества. В случае отсутствия дифференцировки коркового слоя, синус (мозговое вещество) ЛУ также переставал определяться. При неравномерном утолщении коры возникала деформация мозгового слоя. Однако, при анализе формы мозгового вещества в ЛУ при лимфомах было отмечено, что при НХЛ отсутствие его дифференцировки встречается достоверно реже, чем при ЛХ (при НХЛ в 69,4%, при ЛХ - 86,1%, $p=0,038$).

Оценка результатов в ходе допплеровского картирования включала в себя, в первую очередь, отсутствие или наличие сосудов в структуре измененного ЛУ (таблица 18).

Таблица 18 – Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от количества сосудов в структуре контрольного измененного ЛУ

Степень васкуляризации пораженного ЛУ	I группа (n=108)		II группа (n=30)		III группа (контрольная) (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отсутствие сигналов от кровотока	9	8,3	3	10,0	7	23,3*
Единичные сосуды (1,2,3 сосуда)	41	38,0	13	43,3	17	56,7
Гиперваскуляризация (более 3х сосудов)	58	53,7	14	46,7	6	20,0*+

Примечание: *достоверные различия по сравнению с I группой, p<0,05
+достоверные различия по сравнению со II группой, p<0,05

Гиперваскуляризация ЛУ реже всего наблюдалась в контрольной группе (в 20,0% случаев) по сравнению с I и II группами (p=0,0008 и p=0,027, соответственно). В III группе достоверно чаще регистрировалось отсутствие сосудов в структуре ЛУ, чем при лимфомах (p=0,031). Единичные сосуды в структуре ЛУ с одинаковой частотой встречалась во всех группах.

Распределение пациентов по характеру расположения сосудов в измененных ЛУ представлено в таблице 19.

Таблица 19 – Распределение пациентов по характеру расположения сосудов в измененных ЛУ

Характер расположения сосудов в пораженном периферическом ЛУ	I группа (n=108)		II группа (n=30)		III группа (контрольная) (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отсутствие сигналов от кровотока	9	8,3	3	10,0	7	23,3*

Продолжение таблицы 19

В области ворот ЛУ	29	26,9	3	10,0*	23	76,7*+
По периферии ЛУ	19	17,6	8	26,7	0	0,0*+
Диффузный характер кровотока	51	47,2	16	53,3	0	0,0*+

Примечание: *достоверные различия по сравнению с I группой, p<0,05
+достоверные различия по сравнению со II группой, p<0,05

В норме сосудистые структуры располагаются в области ворот ЛУ, что в свою очередь, мы зафиксировали при исследовании ЛУ с воспалительными изменениями в 76,7% случаев. Частота встречаемости данного расположения сосудов у пациентов с лимфомами и метастазами была достоверно ниже, чем у пациентов из контрольной группы (p=0,00001 в обоих случаев). Также стоит отметить, что для метастазов менее характерно центральное расположение сосудов по сравнению с лимфомами (p=0,031). Диффузный характер кровотока с одинаковой частотой выявлялся в поверхностных ЛУ как у пациентов I группы, так и у пациентов из II группы (Рисунок 15). Кровоснабжение пораженных ЛУ не отличалось при ЛХ и НХЛ.

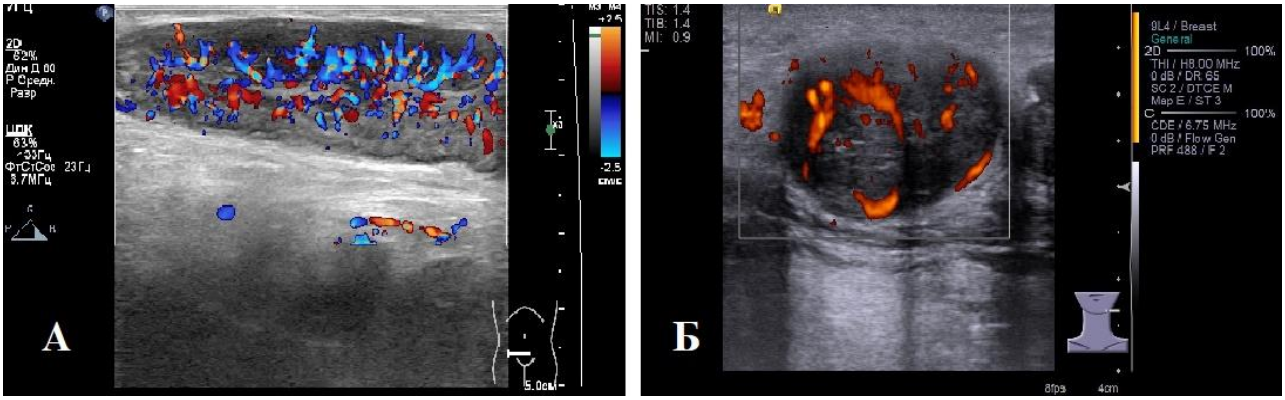


Рисунок 15 – Диффузный характер кровотока: А – в паховом ЛУ при фолликулярной лимфоме; Б – в подчелюстном ЛУ с метастатической трансформацией при плоскоклеточном раке языка

Нарушение сосудистой архитектоники представляет собой наличие разнокалиберных, ветвистых, хаотично расположенных сосудов, без радиального ветвления. Такая картина наблюдалась у 26 пациентов (86,7%) из II группы, что связано с опухолевым неоангиогенезом. Также нарушение сосудистой

архитектоники зависит от агрессивного роста раковых клеток с поражением всех структурных элементов ЛУ, в том числе и сосудов, приводя к их деформации. Формирование патологической сосудистой сети в I группе выявлено лишь у 14 больных (14,8%), что достоверно ниже в отличие от метастатических ЛУ (p=0,00001). Радиальное линейное ветвление сосудов с одинаковой частотой встречалось в измененных ЛУ при лимфомах у 82 (75,9%) больных и при воспалительных изменениях у 23 (76,7%) пациентов. Отсутствие нарушенной сосудистой архитектоники в ЛУ с лимфопролиферативными изменениями связано с бесконтрольным ростом патологической лимфоидной ткани, без поражения окружающих структур. Следовательно, при лимфомах визуализируется диффузная гиперваскуляризация с сохраненной сосудистой анатомией. Стоит отметить, что нормальная сосудистая архитектоника ни в одном случае не встречалась при метастатической трансформации ЛУ.

Таким образом, ультразвуковое исследование измененных периферических ЛУ в В-режиме и при допплеровском картировании позволяет на первом этапе диагностики достоверно дифференцировать патологические состояния, которые приводят к лимфаденопатии. Выявлено, что для лимфопролиферативного процесса характерна множественность поражения периферических ЛУ с преимущественным вовлечением надключичных областей. Также ЛУ при лимфомах обладают округлой или неправильной формой с диффузным линейным усилением кровотока. Вышеописанные характеристики могут быть свойственны и метастатическому поражению поверхностных ЛУ, но для данной патологии не характерно множественное поражение и сохранная сосудистая архитектоника. При метастазах сосудистые структуры приобретают хаотичное расположение и разнокалиберность не только вследствие неоангиогенеза, но и за счет сдавления и прорастания опухолевыми клетками неизмененных сосудов. Также при злокачественной трансформации как при лимфомах, так при метастатическом поражении, отмечается нарушение дифференцировки коркового и мозгового вещества измененного ЛУ. При реактивной лимфаденопатии характерна овальная форма ЛУ с преимущественным расположением в подчелюстных и паховых

зонах, где также визуализируются и неизмененные периферические ЛУ. При допплеровском картировании в ЛУ с воспалительными изменениями выявляется несколько сосудистых структур (не более трех) в области ворот ЛУ, которые не меняют свою радиальную направленность, следовательно, изменения сосудистой архитектоники в большинстве случаев не фиксируются.

3.2. Ультразвуковая эластография в дифференциальной диагностике измененных периферических лимфатических узлов

3.2.1. Компрессионная эластография

После ультразвукового исследования измененных поверхностных ЛУ в В-режиме и в режиме допплеровского картирования (ЦДК/ЭДК) всем 168 пациентам была проведена компрессионная эластография. Полученные цветовые эластограммы оценивались на основании четырехступенчатой классификации качественных характеристик, предложенной Furukawa M.K. и соавторами в 2007 году [68]. Результаты компрессионной эластографии изображены на рисунке 16.

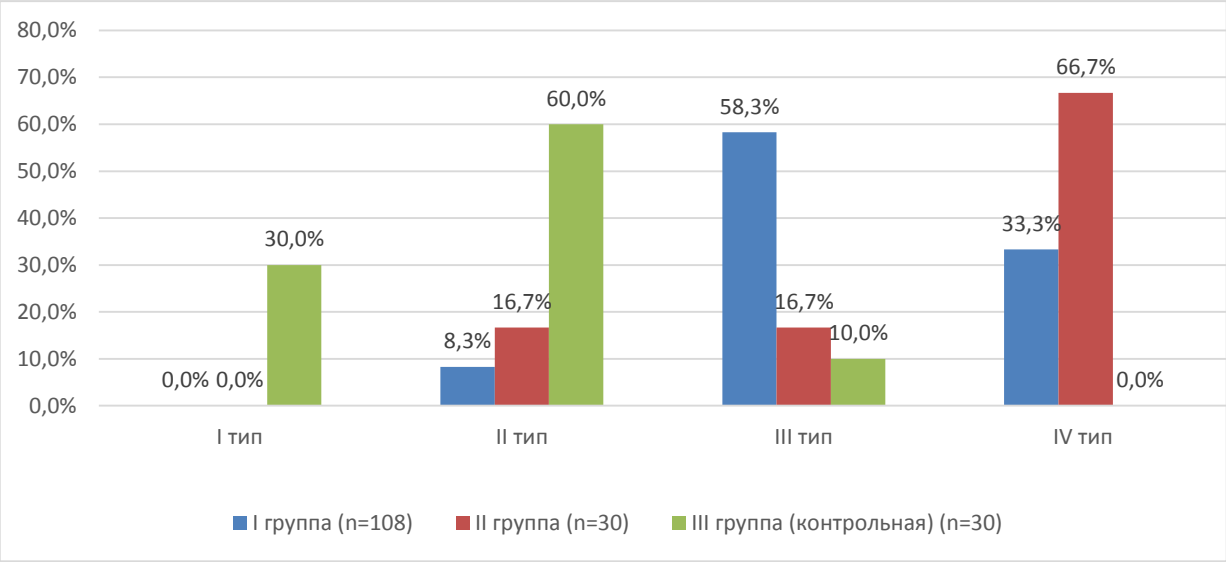


Рисунок 16 – Распределение пациентов в зависимости от частоты встречаемости эластотипов согласно классификации Furukawa M.K.et al. [68]

I тип эластографической картины с преобладанием эластичной структуры встречался только в ЛУ с реактивными изменениями (Рисунок 17), что достоверно чаще, чем при лимфомах (p=0,00001) и метастазах (p=0,001). II тип

эластографической картины, с жесткой зоной только по периферии измененного ЛУ, (Рисунок 18) также наиболее часто встречался у пациентов из III группы (в 60,0% случаев) в отличие от ЛУ у пациентов из I (p=0,00001) и II (p=0,0006) групп. Более половины пациентов (58,3%) из I группы имели III тип эластографической картины, характеризующийся жестко-неоднородной структурой (Рисунок 19), тогда как при метастатических изменениях и реактивной лимфаденопатии он встречался достоверно реже – в 16,7% и 10,0% случаев (p=0,00001 и p=0,00001, соответственно). Самыми жесткими ЛУ с IV типом эластографической картины оказались ЛУ с метастатической трансформацией, выявленные у 20 (66,7%) пациентов из данной группы (Рисунок 20), что достоверно чаще по сравнению с I и III группами (p=0,00001 в обоих случаях).

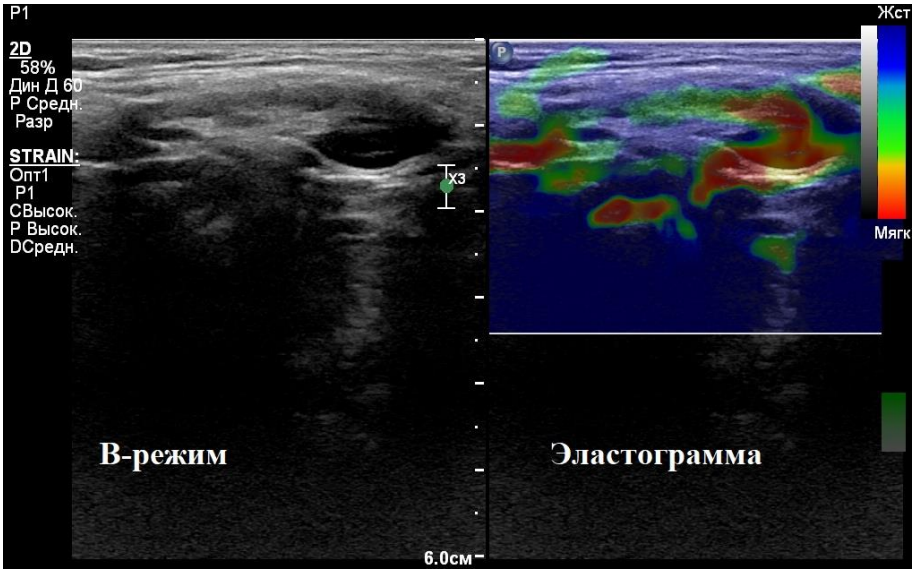


Рисунок 17 – I тип эластографической картины (эластограммы) подчелюстного ЛУ с признаками гиперплазии при хроническом тонзиллите в режиме компрессионной эластографии

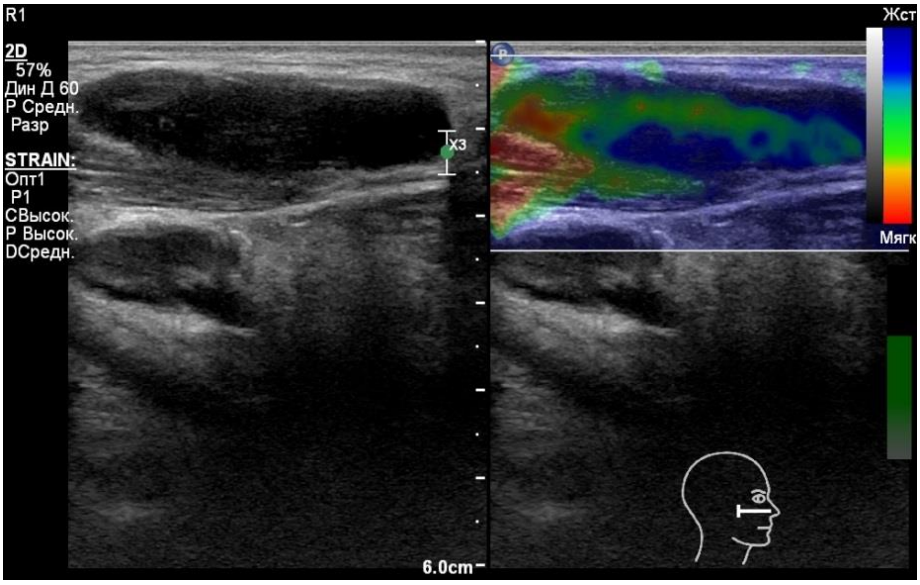


Рисунок 18 – II тип эластографической картины измененного околоушного ЛУ при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

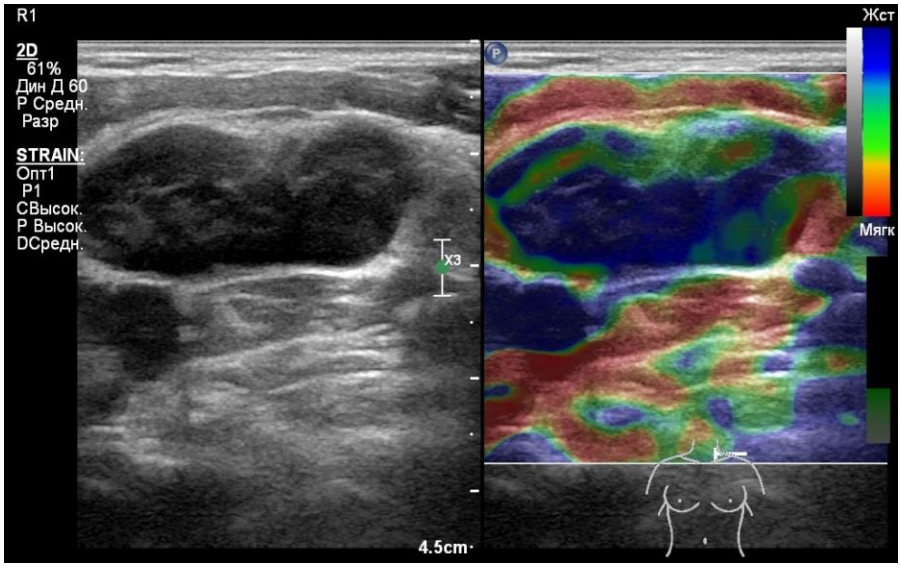


Рисунок 19 – III тип эластографической картины измененного надключичного ЛУ при ЛХ

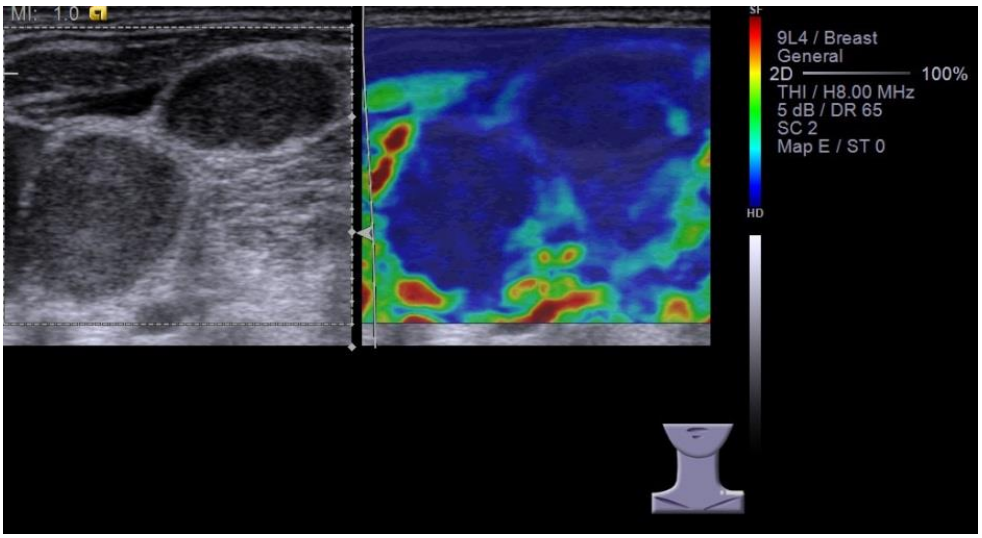


Рисунок 20 – IV тип эластографической картины метастатической трансформации надключичных ЛУ при раке легкого

При сравнении эластографических картин ЛУ между пациентами с ЛХ и НХЛ были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости II и IV эластотипов. II тип эластографической картины встречался у 2 (2,8%) из 72 пациентов с ЛХ и у 7 (19,4%) из 36 пациентов с НХЛ (p=0,006). IV эластотип выявлен у 29 пациентов (40,3%) с ЛХ и у 7 (19,4%) с НХЛ (p=0,024), что свидетельствует о более жесткой структуре ЛУ при ЛХ. III эластотип встречался с одинаковой частотой как при ЛХ, так и при НХЛ (54,9% и 61,2% соответственно).

3.2.2. Эластография сдвиговой волной

Эластография сдвиговой волной осуществлялась при помощи технологии Acoustic radiation force impulse (ARFI). На первом этапе всем пациентам проводилась количественная оценка жесткости измененного ЛУ путем активации приложения Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ).

Средние, минимальные и максимальные показатели скорости сдвиговой волны в I, II и III группах представлены в таблице 20.

Таблица 20 –Показатели скорости сдвиговой волны в I, II и III группах

Значения скорости сдвиговой волны	I группа (n=108)	II группа (n=30)	III группа (контрольная) (n=30)
Средняя скорость сдвиговой волны, м/с	2,616±0,684	2,809±0,654	1,704±0,223*+
Минимальная скорость сдвиговой волны, м/с	1,980±0,557	2,214±0,367*	1,414±0,209*+
Максимальная скорость сдвиговой волны, м/с	3,351±0,987	3,478±1,226	2,027±0,261*+

Примечание: *достоверные различия по сравнению с I группой, $p<0,05$
+достоверные различия по сравнению со II группой, $p<0,05$

Из таблицы 20 видно, что среднее и максимальное значения скорости сдвиговой волны в ЛУ с воспалительными изменениями достоверно ниже таковых у пациентов с лимфомами и метастазами ($p=0,0000001$ во всех случаях). Различия в минимальных значениях скорости сдвиговой волны оказались статистически значимыми между всеми тремя группами: между I и II группами $p=0,032$; между I и III группами $p=0,0000001$; между II и III группами $p=0,0000001$. Таким образом, согласно полученным данным, самой эластичной структурой обладали ЛУ с реактивными изменениями, а самой жесткой – ЛУ с метастазами эпителиальных опухолей.

Для определения порогового значения скорости сдвиговой волны при дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и реактивных изменений мы провели анализ ROC-кривых (Рисунок 21).

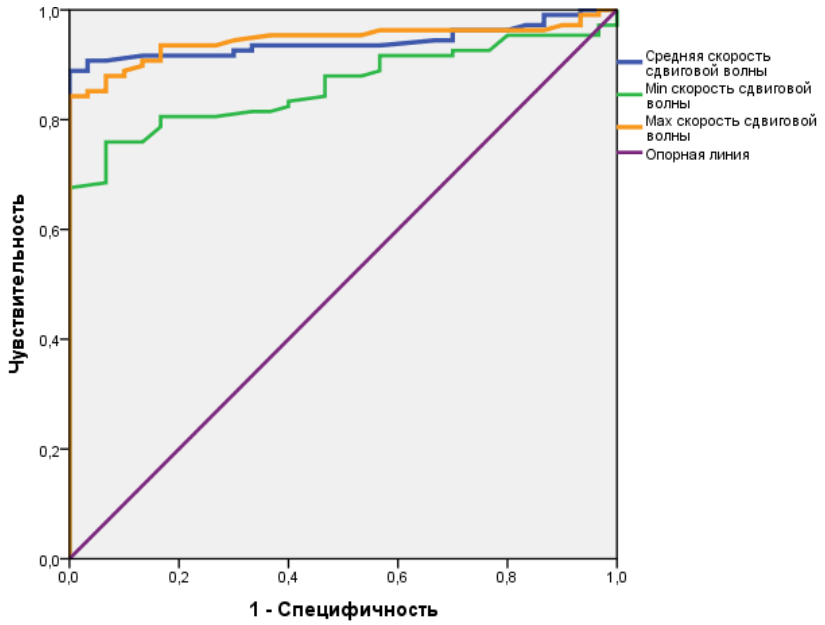


Рисунок 21 – ROC-кривая информативности ультразвуковой эластографии в режиме VTQ в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и реактивных изменений поверхностных ЛУ

Для средней, минимальной и максимальной скоростей сдвиговой волны, имеющих статистически значимое влияние на дифференциальную диагностику лимфопролиферативных и реактивных изменений, определены пороговые значения, соответствующие оптимальному соотношению чувствительности и специфичности (таблица 21).

Таблица 21 – Характеристики ROC-кривой и пороговые значения скорости сдвиговой волны в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и реактивных изменений периферических ЛУ

Значения скорости сдвиговой волны	Площадь под кривой (AUC)	p	Скорость сдвиговой волны, м/с	Чувствительность %	Специфичность %
Средняя скорость сдвиговой волны, м/с	0,942	0,0001	2,050	88,9	100

Продолжение таблицы 11

Минимальная скорость сдвиговой волны, м/с	0,861	0,0001	1,570	81,0	83,3
Максимальная скорость сдвиговой волны, м/с	0,945	0,0001	2,500	84,3	100

Наиболее высокие показатели чувствительности (88,9%) и специфичности (100%) были выявлены при ассоциированном пороговом значении средней скорости сдвиговой волны 2,05 м/с.

Таким образом, в нашем исследовании чувствительность точечной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в определении лимфопролиферативного поражения поверхностных ЛУ по отношению к реактивной лимфаденопатии составила 88,9%, специфичность – 100 %. Методика продемонстрировала увеличение скоростных показателей при наличии лимфопролиферативного поражения ЛУ.

Для определения порогового значения минимальной скорости сдвиговой волны в дифференциальной диагностике лимфом и метастазов и для оценки информативности выявленного значения была построена ROC-кривая (Рисунок 22).

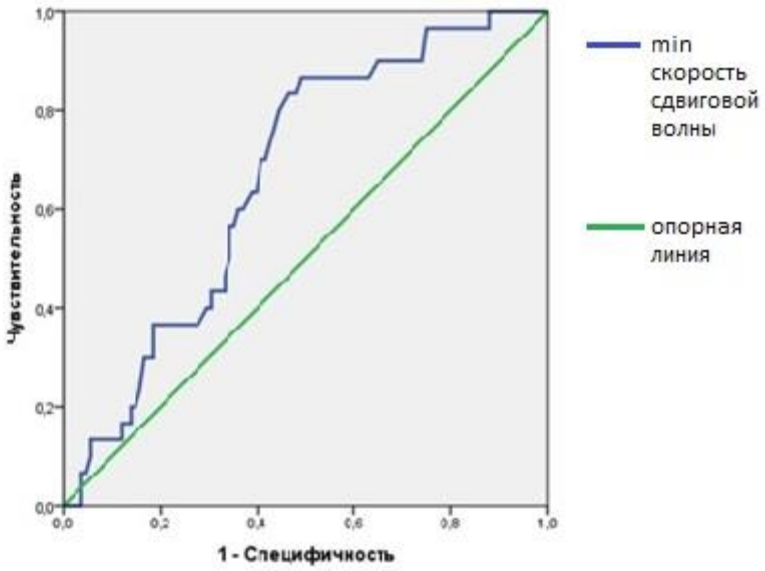


Рисунок 22 – ROC-кривая информативности минимальной скорости сдвиговой волны в определении метастатического поражения поверхностных ЛУ по отношению к лимфопролиферативному

Характеристики ROC-кривой для диагностики метастазов в поверхностных ЛУ: площадь под кривой – 0,666, p=0,005. Точка отсечения минимального значения скорости сдвиговой волны составила 2,00 м/с с чувствительностью 70,0%, специфичностью 59,3%, точностью 61,6%, прогностической ценностью положительного результата 87,7% и прогностической ценностью отрицательного результата 32,3%. Значения минимальной скорости сдвиговой волны, выше выявленного порогового значения, свидетельствовали об увеличении вероятности метастатического поражения поверхностных ЛУ.

При сравнении показателей скорости сдвиговой волны у пациентов с ЛХ и НХЛ статистически значимых различий не было выявлено. Следовательно, нецелесообразно применять данную методику для предварительной дифференциальной диагностики измененных ЛУ при ЛХ и НХЛ.

При оценке скорости сдвиговой волны в измененных ЛУ у 43 (39,8%) пациентов из I группы и у 9 (30,0%) пациентов из II группы встречался показатель X,XX м/с, который, вероятнее всего, свидетельствовал о наличии чрезвычайно

жесткой зоны. Данное значение скорости сдвиговой волны не выявлено ни у одного пациента из III группы. Стоит отметить, что частота встречаемости показателя X,XX м/с имела достоверные различия между ЛХ и НХЛ (p=0,0004): в 51,4% случаев при ЛХ и в 16,7% случаев при НХЛ.

Второй этап использования технологии ARFI включал применение режима Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI) – эластографии сдвиговой волной. Для оценки полученных серошкальных эластограмм применялась шестиступенчатая классификация, предложенная Zhang F.et al. (2017) [120]. Полученные результаты представлены на рисунке 23.

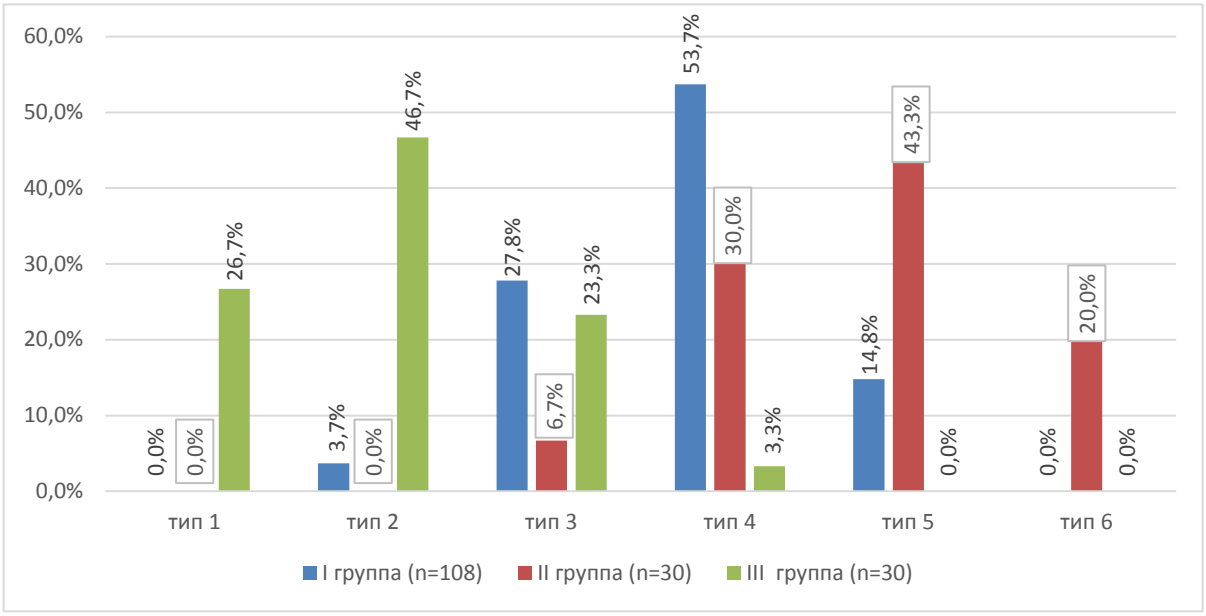


Рисунок 23 – Распределение пациентов в зависимости от частоты встречаемости серошкальных эластотипов VTI согласно классификации Zhang F.et al. [120]

Первый эластотип, характеризующийся эластичной структурой с мелкими вкраплениями жестких участков, был зарегистрирован только у восьми (25,7%) пациентов из III группы, что достоверно чаще чем в I и II группах (p=0,00001 и p=0,0023 соответственно), где данный эластотип не выявлен ни в одном случае. Статистически значимые различия также выявлены в частоте встречаемости второго эластотипа с преобладанием эластичного компонента и маленькими жесткими зонами: между I и III группами (p=0,0014); между II и III группами

(p=0,00001). Одинаковое количество белых и черных участков в структуре измененного при лимфомах ЛУ в режиме VTI (третий эластотип) регистрировалось чаще, чем при метастазах (p=0,00001). При лимфопролиферативном поражении периферических ЛУ частота выявления четвертого эластотипа достоверно превышала таковую у пациентов с метастазами (p=0,00001) и с реактивной лимфаденопатией (p=0,0001). Наибольшее количество пациентов (13 пациентов, 43,3%) из II группы имели гомогенную черную структуру (жесткую) ЛУ с единичными мелкими вкраплениями белого цвета (пятый эластотип), которая в I группе выявлялась только у 16 (14,8 %) пациентов (p=0,0099), а в III группе данная структура вовсе не выявлялась (p=0,00001). Полностью жесткая структура (шестой эластотип) определялась исключительно при метастатической трансформации поверхностных ЛУ (n=6, 20,0%), что достоверно отличает данную группу пациентов от I и III групп (p=0,018 и p=0,012 соответственно).

В режиме VTI с помощью специализированного инструмента «Area Ratio» (соотношение площадей) нами был определен контур исследуемого поверхностного ЛУ в В-режиме и на его серошкальной эластограмме, с последующим получением числового значения, соответствующего отношению площади ЛУ в В-режиме к его площади на эластограмме. Определены средние значения параметра «Area Ratio» для измененных ЛУ у пациентов I и II групп, которые составили 1,031±0,197 и 0,851±0,15, соответственно (p=0,000009) (Рисунок 24, 25). Данный параметр демонстрирует степень распространения жесткой зоны за пределы измененного поверхностного ЛУ в окружающие его ткани. На основании полученных данных можно сделать вывод, что жесткие участки ЛУ с метастатическим поражением достоверно чаще распространяются на окружающие ткани, вероятнее всего за счет перинодулярной инвазии.

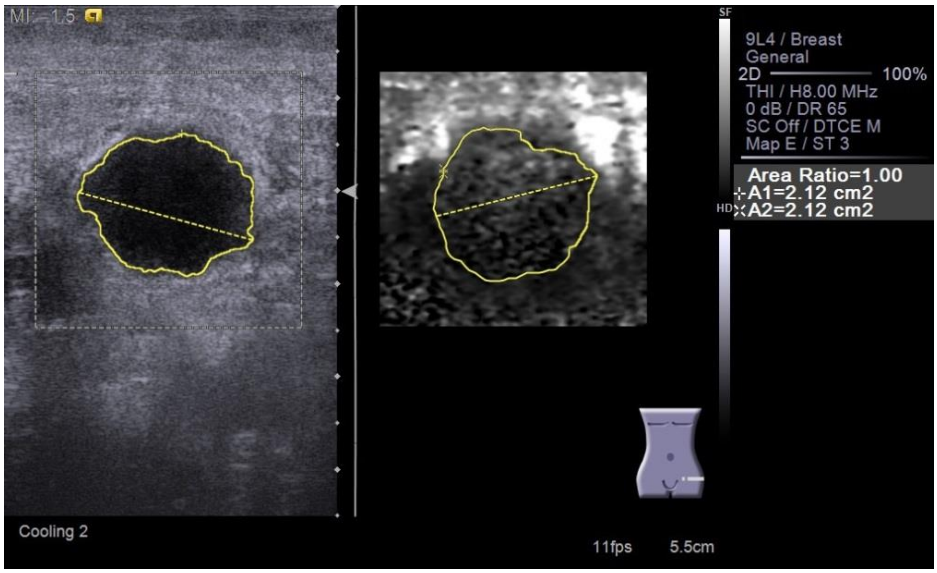


Рисунок 24 – VTI исследование пахового ЛУ с лимфопролиферативным поражением, с определением параметра «Area Ratio»

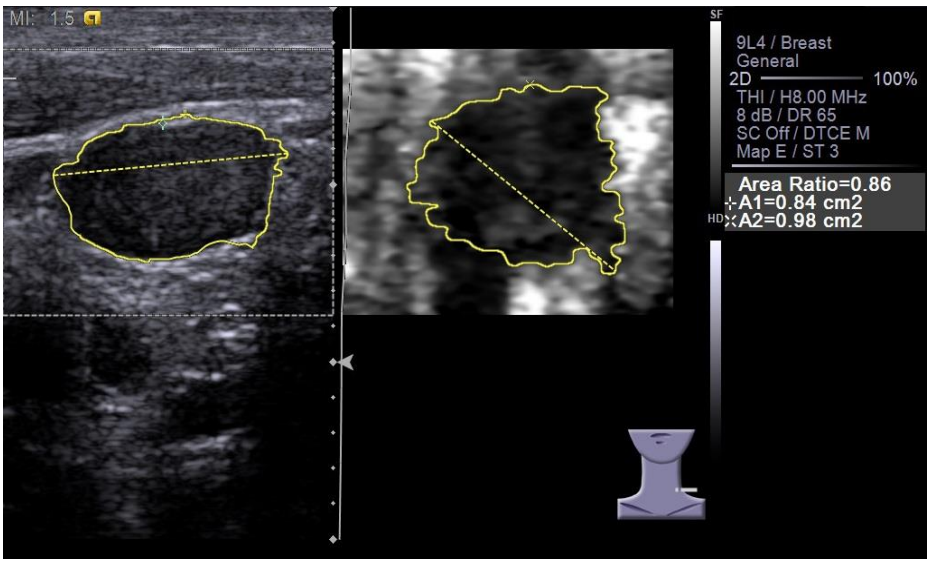


Рисунок 25 – VTI исследование надключичного ЛУ с метастатическим поражением при аденокарциноме легкого с определением параметра «Area Ratio»

Для определения критического значения параметра «Area Ratio» с целью дифференциальной диагностики лимфом и метастазов мы провели анализ ROC-кривой (Рисунок 26).

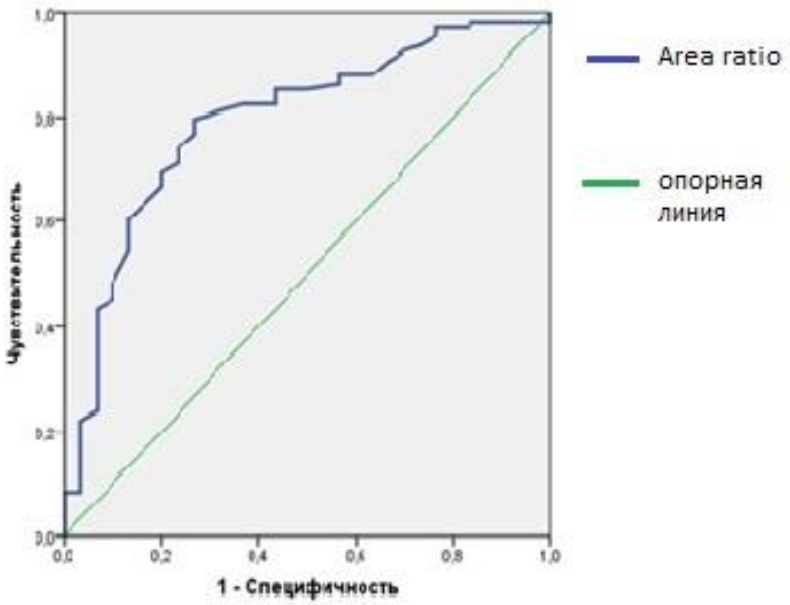


Рисунок 26 – ROC-кривая информативности параметра «Area Ratio» в определении лимфопролиферативного поражения поверхностных ЛУ по отношению к метастатическому

Пороговое значение параметра «Area Ratio» оказалось равным 0,901, выше которого вероятность лимфопролиферативного поражения измененного поверхностного ЛУ увеличивалась. Чувствительность, специфичность и точность составили 80,6%, 70,0% и 78,8%, соответственно; площадь под кривой – 0,793 (p=0,0001). Точность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов данного метода составили 78,8%, 91,6% и 50,0% соответственно.

3.3. Ультразвуковое исследование измененных периферических лимфатических узлов с контрастным усилением

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ) выполнено 17 пациентам с лимфопролиферативными изменениями периферических ЛУ (девять больных ЛХ и восемь больных НХЛ) и 8 пациентам с метастатическими изменениями. В таблице 22 представлено распределение пациентов в зависимости от качественных характеристик контрастирования.

Таблица 22 – Качественная оценка КУУЗИ измененных ЛУ из I и II групп

	I группа (n=17)		II группа (n=8)		p
	абс.	%	абс.	%	
Интенсивность контрастирования ЛУ по отношению к окружающим тканям					
Гипоконтрастирование	14	82,4	4	50,0	0,116
Гиперконтрастирование	3	17,6	4	50,0	
Характер контрастного усиления ЛУ					
Диффузное гомогенное	11	64,7	2	25,0	0,077
Негомогенное с неконтрастируемыми участками	5	29,4	2	25,0	
Контрастирование только периферической зоны ЛУ	0	0	2	25,0	
Контрастирование в центральной зоне ЛУ	1	5,9	2	25,0	

При оценке качественных характеристик ультразвукового контрастирования измененных ЛУ не было выявлено достоверных различий между группами, вероятнее всего, в связи недостаточным количеством исследований. Однако, следует отметить, что гипоконтрастирование в артериальной фазе все же более характерно для лимфопролиферативного поражения периферических ЛУ. Данная картина возникает вследствие компрессии неизмененных сосудов патологическими опухолевыми клетками, что также проявляется «ампутацией» сосудистой ножки ЛУ (Рисунок 27). Также у 11 пациентов (64,7%) с лимфопролиферативной лимфаденопатией выявлено диффузное гомогенное контрастирование по всему объему измененного ЛУ. Различные варианты контрастирования при метастатической трансформации объясняются разнокалиберностью неопластических сосудов и артериовенозных шунтов [19]. Неконтрастируемые зоны в структуре ЛУ представляют собой зоны некроза, возникшие вследствие длительного нарушения кровоснабжения в данном участке (Рисунок 28).

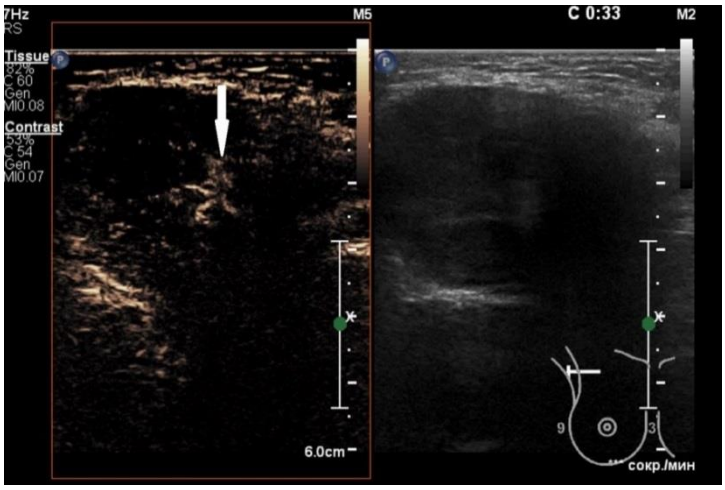


Рисунок 27 – Гипоконтрастирование измененного подмышечного ЛУ при ЛХ; белой стрелкой указана «ампутированная» сосудистая ножка ЛУ

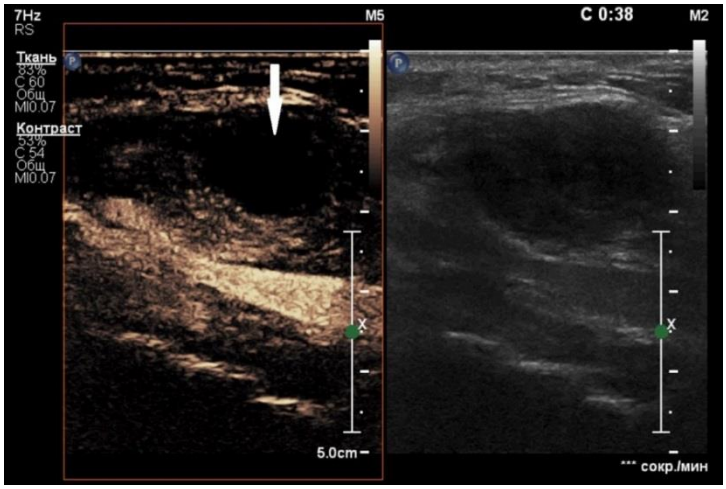


Рисунок 28 – Гипоконтрастирование в артериальной фазе подмышечного ЛУ при диффузной В-крупноклеточной лимфоме с дефектами перфузии (белая стрелка)

В одном случае при КУУЗИ подмышечного ЛУ с метастатическим поражением при раке молочной железы с неравномерно утолщенным корковым слоем отмечалось неоднородное накопление контрастного препарата в корковом веществе с участками менее выраженного и неоднородного контрастирования. Данный участок хаотичного гипоконтрастирования свидетельствовал о наличии локальной опухолевой инфильтрации, что подтвердилось морфологическим исследованием биопсийного материала [16].

Статистически значимых различий в выявленных признаках КУУЗИ также не было выявлено между больными ЛХ и НХЛ (таблица 23). При этом, у всех больных ЛХ регистрировалось гипоконтрастирование. Данный факт связан с тем, что у всех пациентов с ЛХ был диагностирован нодулярный склероз, который характеризуется утолщением капсулы ЛУ и формированием фиброзных (коллагеновых) тяжей вокруг опухолево измененных лимфоидных узелков. Фиброзная ткань в структуре ЛУ суживает просветы неизмененных сосудов, что приводит к снижению кровотока и, следовательно, к гипоконтрастированию при КУУЗИ. При ранней лимфопролиферативной трансформации ЛУ при ЛХ сначала происходит экстравазальная компрессия мелких, дистально расположенных сосудистых структур, так как опухолевые клетки формируются в лимфоидных фолликулах в подкапсулярном синусе. При внутрисосудистом контрастном усилении данный феномен выглядит как «ампутация» сосудистой ножки дистальнее ворот ЛУ в виде контрастирования только центральной зоны (один больной ЛХ, 11,1%).

Таблица 23 – Качественная оценка КУУЗИ измененных ЛУ при лимфомах

	ЛХ (n=9)		НХЛ (n=8)		p
	абс.	%	абс.	%	
Интенсивность контрастирования ЛУ по отношению к окружающим тканям					
Гипоконтрастирование	9	100	5	62,5	0,082
Гиперконтрастирование	0	0	3	37,5	0,082
Характер контрастного усиления ЛУ					
Диффузное гомогенное	6	66,7	5	62,5	
Негомогенное с неконтрастируемыми участками	2	22,2	3	37,5	
Контрастирование в центральной зоне ЛУ	1	11,1	0	0	

В отличие от ЛХ, группа больных НХЛ не была однородной: четыре (50,0%) из восьми пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой; два (25,0%) из восьми пациентов - с фолликулярной лимфомой; один (12,5%) из

восьми пациентов – с лимфомой Беркитта; один (12,5%) из восьми пациентов – с В-клеточной лимфомой из малых лимфоцитов. В связи с такой неоднородностью возникают различные варианты контрастирования.

Скорость вымывания контраста из ЛУ с лимфопролиферативными, метастатическими и реактивными изменениями в венозную фазу не отличалась от окружающих тканей.

Для объективизации полученных данных мы построили кривые интенсивность-время (рисунок 29) и сравнили средние значения ее основных параметров между I и II группами (таблица 24), а также между ЛХ и НХЛ (таблица 25).

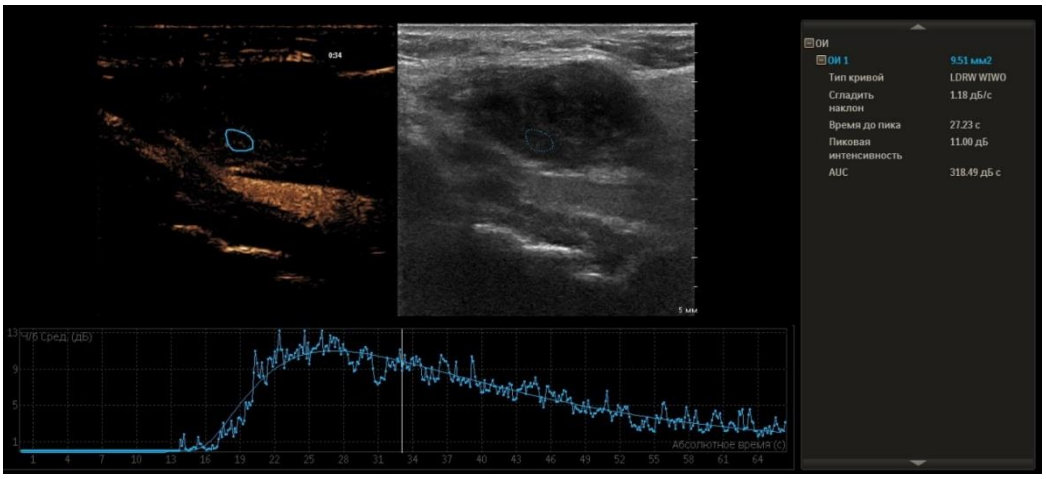


Рисунок 29 – Количественная оценка КУУЗИ измененного ЛУ при диффузной В-крупноклеточной лимфоме с построением кривой «время-интенсивность»

Таблица 24 – Средние значения параметров кривых «время-интенсивность» у пациентов I и II групп

Количественные параметры КУУЗИ	I группа (n=17)	II группа (n=8)	p
Параметр TTP, с	28,284±12,994	19,110±4,159	0,066
Пик интенсивности (PI), дБ	9,615±5,579	11,973±8,065	0,402
Площадь под кривой (AUC), дБ/с	405,697±356,775	343,985±142,377	0,644

Исходя из данных, представленных в таблице 24, можно сделать вывод, что параметр TTP имеет тенденцию к увеличению у больных лимфопролиферативными заболеваниями (рисунок 30). При этом разброс значений параметра TTP при метастазах меньше по сравнению с лимфомами. Вероятнее всего это связано с тем, что при метастазах за счет разнокалиберных сосудов и большего числа патологических анастомозов внутрисосудистый контрастный препарат активно распространяется в пораженном ЛУ. При лимфомах сосудистая архитектоника измененного ЛУ не изменена и характеризуется радиальным ветвлением сосудов с постепенным уменьшением их диаметра от центра к периферии. Следовательно, контрастный агент медленнее распределяется. Большой разброс значений параметра TTP при лимфомах отражает не только различную степень кровоснабжения, но активность опухолевой пролиферации в исследуемых пораженных ЛУ. Таким образом, данный параметр может служить ключевым дифференциально диагностическим признаком в выявлении лимфопролиферативного и метастатического поражения периферических ЛУ при использовании КУУЗИ.

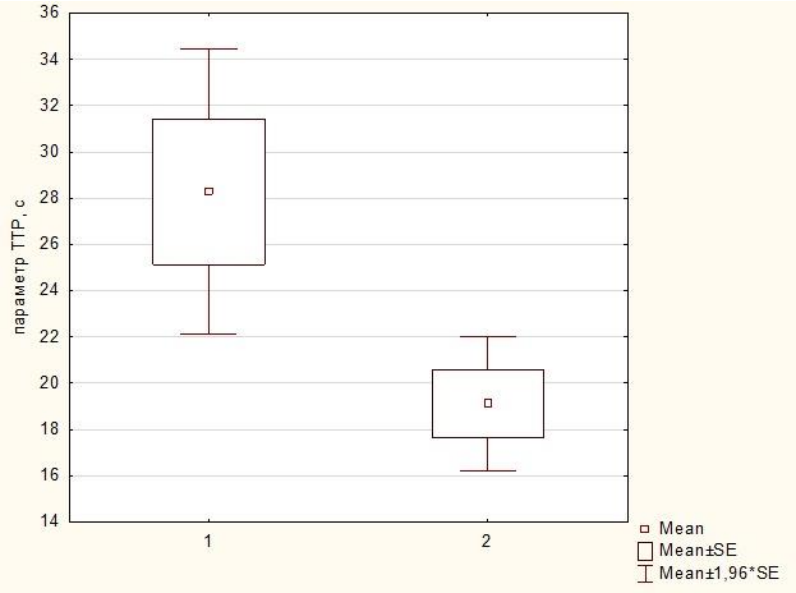


Рисунок 30 – Распределение параметра TTP у пациентов с лимфопролиферативным (1) и метастатическим (2) поражением периферических ЛУ

Таблица 25 - Средние значения параметров кривых «время-интенсивность» у больных лимфомами

Количественные параметры КУУЗИ	ЛХ (n=9)	НХЛ (n=8)	p
Параметр TTP, с	28,697±14,002	27,820±12,704	0,895
Пик интенсивности (PI), дБ	9,052±5,314	10,248±6,166	0,674
Площадь под кривой (AUC), дБ/с	317,939±255,322	504,418±442,044	0,297

Измененные периферические ЛУ при ЛХ и НХЛ обладали практически одинаковыми средними показателями кривых интенсивность-время, что затрудняет применения КУУЗИ в дифференциальной диагностике между группами лимфом.

Использование КУУЗИ в выявлении лимфопролиферативных и метастатических изменений периферических ЛУ послужит дополнительным диагностическим инструментом в дифференциации данных нозологий.

3.4. Оценка возможностей ультразвукового исследования в диагностике лимфопролиферативного поражения периферических лимфатических узлов в сравнении с другими методами лучевой диагностики

Ультразвуковое исследование измененных ЛУ является первостепенным этапом в диагностике различных заболеваний, сопровождающихся лимфаденопатией. В нашем исследование мы оценили информативность не только отдельных ультразвуковых методик, но и их сочетание в диагностике лимфопролиферативных изменений периферических ЛУ (Таблицы 26 и 27).

Таблица 26 – Информативность ультразвуковых методик в выявлении лимфопролиферативных изменений периферических ЛУ

Показатели информативности	Ультразвуковая методика			
	В-режим (n=168)	ЦДК/ЭДК (n=168)	Компрессионная эластография (n=168)	Эластография сдвиговой волной (n=168)
Чувствительность, %	94,4	94,4	95,4	91,7
Специфичность, %	91,7	91,7	93,3	95,0
Точность, %	93,5	93,5	94,6	92,9
Прогностическая ценность положительного результата, %	95,3	95,3	96,3	97,1
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	90,2	90,2	91,8	86,4

Информативность КУУЗИ не была оценена вследствие отсутствия достоверных различий между исследуемыми группами, а также в связи с тем, что контрастирование проводилось только после получения гистологически подтвержденного диагноза.

Из таблицы 26 видно, что в отдельности компрессионная эластография обладает наибольшей чувствительностью и точностью (95,4% и 96,3% соответственно), в отличие от других методик. Самый высокий показатель специфичности (95,0%) зарегистрирован при применении эластографии сдвиговой волной. Напротив, точечная эластография сдвиговой волной имеет самое низкое значение прогностической ценности отрицательного результата (86,4%). Информативность остальных ультразвуковых методик (при использовании их в отдельности) в диагностике лимфопролиферативных изменений периферических ЛУ.

Таблица 27 – Информативность сочетания ультразвуковых методик в диагностике лимфопролиферативного поражения периферических ЛУ

Показатели информативности	Метод				
	В-режим+ ЦДК/ЭДК (n=168)	КЭГ+ Эластография сдвиговой волной (n=168)	В-режим+ ЦДК/ЭДК + КЭГ (n=168)	В-режим+ ЦДК/ЭДК + КЭГ+ Эластография сдвиговой волной (n=168)	В-режим+ ЦДК/ЭДК + КЭГ+ Эластография сдвиговой волной +КУУЗИ (n=25)
Чувствительность, %	94,4	96,3	97,2	97,2	100,0
Специфичность, %	91,7	93,3	91,7	91,7	87,5
Точность, %	93,5	95,2	95,2	95,2	96,0
Прогностическая ценность положительного результата, %	95,3	96,3	95,5	95,5	94,4
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	90,2	93,3	94,8	94,8	100,0

Примечание: КЭГ – компрессионная эластография

Показатели информативности для мультипараметрического ультразвукового исследования, включающего компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волной являются наиболее оптимальными. При применении КУУЗИ в совокупности с другими ультразвуковыми методиками отмечалось снижение специфичности до 87,5% и прогностической ценности положительного результата до 94,4 %, однако, чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата были на высоком уровне (100,0%).

Диагностическая информативность эхографии в постановке диагноза «лимфопролиферативное заболевание» в сравнении с другими методами лучевой диагностики представлена в таблицах 28 и 29.

Таблица 28 – Характеристика информативности методов лучевой диагностики в постановке диагноза «лимфопролиферативное заболевание»

Показатели информативности	УЗИ со всеми методиками* (n=168)	ПЭТ/КТ (n=75)	РКТ (n=56)	МРТ (n=14)
ИП	103 / 61,3%	72 / 96,0%	40 / 71,4%	7 / 50,0%
ИО	55 / 32,7%	1 / 1,3%	13 / 23,2%	6 / 42,9%
ЛП	5 / 3,0%	-	-	-
ЛО	5 / 3,0%	2 / 2,7%	3 / 5,4%	1 / 7,1%

***** В-режим, ЦДК/ЭДК, ультразвуковая эластография, КУУЗИ

Таблица 29 – Информативность методов лучевой визуализации в диагностике лимфопролиферативного поражения периферических ЛУ

Показатели информативности	УЗИ со всеми методиками (n=168)	ПЭТ/КТ (n=75)	РКТ (n=56)	МРТ (n=14)
Чувствительность, %	95,4	97,3	93,0	87,5
Специфичность, %	91,7	100,0	100,0	100,0
Точность, %	94,0	97,3	94,6	92,9
Прогностическая ценность положительного результата, %	95,4	100,0	100,0	100,0
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	91,7	33,3	81,3	85,7

***** В-режим, ЦДК/ЭДК, ультразвуковая эластография, КУУЗИ

Исходя из данных, представленных в таблицах 28 и 29, можно сделать вывод, что ультразвуковое исследование сопоставимо с другими методами лучевой диагностики в выявлении лимфпролиферативного поражения поверхностных ЛУ. Низкая прогностическая ценность отрицательного результата

при ПЭТ/КТ связана с тем, что при индолентных лимфомах интенсивность накопления ^{18}ФДГ крайне низкая и не имеет диагностического значения [3, 40].

Таким образом, диагностические возможности мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике лимфопролиферативных изменений периферических ЛУ обладают высокими показателями чувствительности, специфичности и точности (95,4%, 91,7% и 94,0% соответственно). Из этого следует то, что применение всех ультразвуковых методик рекомендуется для предварительной дифференциальной диагностики поверхностных лимфаденопатий на первом этапе обследования пациента.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Динамика показателей мультипараметрического ультразвукового исследования и других методов лучевой диагностики с целью определения промежуточного ответа на химиотерапию оценена у 93 (86,1%) из 108 пациентов с лимфомами. Контроль за лечением был проведен у 67 (93,1%) пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и у 26 (72,2%) пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ).

Контрольное исследование выполнено пациентам после второго или третьего цикла химиотерапии в рамках первой и второй линий лечения. Причина неодновременного проведения первого контрольного исследования (после двух или после трех циклов химиотерапии) зависело от схемы лекарственного лечения. На основании клинических и лучевых методов диагностики был оценен промежуточный эффект от лечения. Распределение пациентов в зависимости от достигнутого эффекта химиотерапии представлено в таблице 30.

Таблица 30 – Распределение больных лимфомами в зависимости от достигнутого промежуточного эффекта химиотерапии

Промежуточный эффект от лечения	ЛХ (n=67)		НХЛ (n=26)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полная ремиссия	14	20,9	2	7,7	16	17,2
Частичная ремиссия	29	43,3	17	65,4*	46	49,5
Стабилизация	24	35,8	6	23,1	30	32,2
Прогрессирование	0	0	1	3,8	1	1,1

Примечание:*достоверные различия по сравнению с ЛХ, $p<0,05$

Из таблицы 30 видно, что при промежуточном общем обследовании частичная ремиссия достоверно чаще наблюдалась у пациентов с НХЛ ($p=0,046$) – у 17 (65,4%) больных. Таким образом, положительная динамика от проводимого лечения отмечалась практических у всех больных (92 пациента). У двух (2,2%)

пациентов было выявлено полное исчезновение измененных периферических ЛУ. После проведенного лечения прогрессирование зафиксировано только у одного больного НХЛ (1,1%).

У 93 пациентов с лимфомами оценена динамика показателей мультипараметрического ультразвукового исследования, включающих В-режим, цветовое и энергетическое допплеровское картирование (ЦДК и ЭДК), компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волной после второго или третьего цикла лекарственного лечения. Также, на данном этапе лечения, у 15 (16,1%) пациентов изучено изменение качественных и количественных параметров ультразвукового исследования с контрастным усилением (КУУЗИ).

4.1. Возможности ультразвукового исследования в В-режиме и в режиме допплеровского картирования в промежуточной оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических лимфатических узлов

В В-режиме первоначально оценивалось расположение измененных контрольных ЛУ с последующим сопоставлением полученных данных с результатами исследования до лечения (Таблица 31).

Таблица 31 – Распределение больных лимфомами относительно расположения контрольного ЛУ до лечения и в процессе химиотерапии (n=93)

Наименование зон расположения периферических ЛУ	До лечения		После второго/третьего циклов ХТ	
	абс.	%	абс.	%
Подчелюстная область	2	2,2	4	4,3
Подбородочная область	1	1,1	0	0
Область шеи	7	7,5	5	5,4
Надключичная область	54	58,1	59	63,4
Подключичная область	3	3,2	2	2,2
Подмышечная область	22	23,6	18	19,3
Паховая область	4	4,3	3	3,2
Отсутствие ЛУ в периферических зонах	-	-	2	2,2

Согласно данным, представленным в таблице 31, контрольные измененные ЛУ продолжали визуализироваться в ранее описанных периферических зонах. Однако, количество ЛУ в этих зонах при динамическом исследовании изменилось (Таблица 32).

Таблица 32 – Распределение пациентов с диагнозом «лимфопролиферативное заболевание» в зависимости от количества измененных периферических ЛУ в контрольной зоне в динамике

Количество измененных периферических ЛУ в контрольной зоне	До лечения		После второго/третьего циклов ХТ	
	абс.	%	абс.	%
Один ЛУ	8	8,6	28	30,1*
Несколько ЛУ (не больше 5 ЛУ)	36	38,7	55	59,1*
Множество ЛУ (более 5 ЛУ)	49	52,7	8	8,6*
Периферические ЛУ не определяются	-	-	2	2,2

Примечание: *достоверные различия по сравнению с состоянием до лечения, $p<0,05$

В процессе ХТ отмечено достоверное уменьшение количества множественных ЛУ в контрольной зоне ($p=0,00001$) за счет увеличения доли единичных ЛУ ($p=0,0002$) и групп менее пяти ЛУ ($p=0,004$). Сокращение количества пораженных периферических ЛУ в контрольной зоне после нескольких циклов лекарственного лечения отражает положительный ответ на подобранную схему терапии.

После двух/трех циклов химиотерапии было зарегистрировано не только уменьшение количества ЛУ в исследуемой зоне, но и снижение частоты встречаемости ранее описанных конгломератов измененных ЛУ в периферических зонах (таблица 33).

Таблица 33 – Распределение больных лимфомами в зависимости от наличия или отсутствия слияния пораженных поверхностных ЛУ в конгломераты

Расположение измененных ЛУ	До лечения		В процессе ХТ	
	абс.	%	абс.	%
Конгломерат ЛУ	21	22,6	6	6,4*
Отдельно расположенные ЛУ	72	77,4	85	91,4*
Периферические ЛУ не определяются	-	-	2	2,2

Примечание: *достоверные различия по сравнению с состоянием до лечения, $p<0,05$

В ходе лекарственного лечения выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости отдельно расположенных измененных ЛУ ($p=0,014$) за счет исчезновения конгломератов ЛУ ($p=0,0015$) в контрольных периферических зонах. Данный факт связан с уменьшением количества пораженных ЛУ и с сокращением их размеров в ходе лечения

Форма измененных ЛУ также претерпевает изменения в процессе ХТ (таблица 34).

Таблица 34 – Распределение больных лимфомами зависимости от формы ЛУ в процессе лечения

Форма пораженных периферических ЛУ	До лечения		В процессе химиотерапии	
	абс.	%	абс.	%
Округлая форма	20	21,5	16	17,2
Неправильная форма	66	71,0	38	40,8*
Овальная форма	7	7,5	37	39,8*
Периферические ЛУ не определяются	-	-	2	2,2

Примечание: *достоверные различия по сравнению с состоянием до лечения, $p<0,05$

Как видно из приведенной таблицы 34, измененные ЛУ, которые ранее обладали неправильной формой, стали принимать овальную конфигурацию ($p<0,05$). Однако, округлые ЛУ достоверно не изменились в процессе химиотерапии.

Ровные контуры измененных поверхностных ЛУ определялись достоверно чаще при контрольном исследовании в отличие от первоначального ($p=0,03$): до

лечения – у 70 (75,3%) пациентов; после нескольких циклов химиотерапии – у 81 (87,1%) пациента. Неровные контуры ЛУ стали визуализироваться достоверно реже (p=0,03). Тенденция к восстановлению формы и контуров связана уничтожением опухолевых клеток в пораженном ЛУ, деформирующих его нормальную архитектонику, химиотерапевтическим препаратом.

Наиболее объективными параметрами, позволяющими оценить характер изменений ЛУ в процессе ХТ, являются продольный и передне-задний размеры ЛУ (Таблица 35).

Таблица 35 – Изменение средних значений продольного и передне-заднего размеров пораженных поверхностных ЛУ до лечения и в процессе лечения.

Размер	Средний размер, см	
	До лечения	После двух/трех циклов химиотерапии
Продольный	3,02±1,55	1,93±1,18*
Передне-задний	1,74±0,97	0,93±0,67*

Примечание: *достоверные различия по сравнению с состоянием до лечения, p<0,05

Отмечено достоверное уменьшение вышеописанных размеров измененных ЛУ в ходе лекарственного лечения (p=0,0000001 в обоих случаях). По результатам оценки отношения продольного к передне-заднему размерам было отмечено, что до лечения данное соотношение было меньше 2, а в процессе лечения – больше 2. Данный факт является подтверждением того, что пораженные поверхностные ЛУ в ходе лечения имеют тенденцию к возвращению в первоначальную неизмененную форму (рисунок 31).

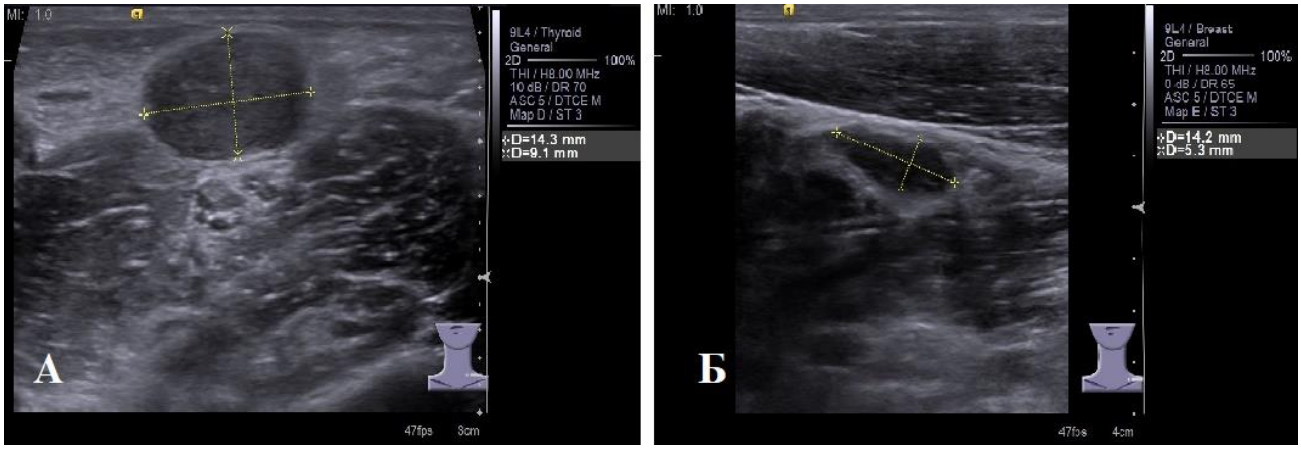


Рисунок 31 – Изменение формы пораженного надключичного ЛУ при ЛХ: А – округлая форма ЛУ до лечения; Б – овальная форма данного ЛУ после двух циклов химиотерапии

Характер изменений структуры пораженных при лимфомах периферических ЛУ до лечения и после двух/трех циклов химиотерапии представлен в таблице 36.

Таблица 36 – Распределение пациентов в зависимости от структуры измененного ЛУ в В-режиме до лечения и после двух/трех циклов химиотерапии

Структура пораженного контрольного периферического ЛУ	До лечения		В процессе химиотерапии	
	абс.	%	абс.	%
Однородная	25	26,9	32	34,4
С кальцинатами	-	-	-	-
С жидкостными включениями	2	2,1	4	4,3
Диффузно неоднородная	66	71,0	55	59,1
Периферические ЛУ не определяются	-	-	2	2,2

Статистических значимых различий в структуре пораженных ЛУ до и в процессе лечения не было выявлено. Однако, стоит отметить, что снижается число ЛУ с неоднородной структурой, но различия имеют только тенденцию к достоверности (p=0,062). До лечения диффузно неоднородная структура пораженного периферического ЛУ, вероятнее всего, отражала неодновременную и несинхронную пролиферацию опухолевых клеток, которая способствовала

формированию различных по эхогенности участков. В процессе химиотерапии происходит разрушение опухолевого субстрата и прекращается формирование новых патологических клеток, что приводит к уменьшению зон смешанной эхогенности.

Дифференцировка коркового и мозгового вещества в пораженных поверхностных ЛУ при лимфомах до лечения в большинстве случаев (n=77, 82,7%) была нарушена. После двух/трех циклов химиотерапии данная ультразвуковая картина достоверно не изменялась (Таблица 37, 38).

Таблица 37 – Распределение больных лимфомами в зависимости от структуры корковой вещества до лечения и в процессе лечения

Структура коркового вещества пораженного ЛУ	До лечения		В процессе химиотерапии	
	абс.	%	абс.	%
Корковое вещество не определяется	77	82,8	72	77,4
Корковое вещество не изменено	0	0,0	0	0,0
Равномерное утолщение коркового вещества (более 3,0 мм)	0	0,0	1	1,1
Неравномерное утолщение коркового вещества (более 3,0 мм)	16	17,2	18	19,3
ЛУ не определяются	-	-	2	2,2

Таблица 38 – Распределение больных лимфомами в зависимости от структуры синуса ЛУ до лечения и в процессе лечения

Структура мозгового вещества (синуса) пораженного ЛУ	До лечения		В процессе химиотерапии	
	абс.	%	абс.	%
Неизмененный гиперэхогенный синус ЛУ	1	1,1	3	3,2
Синус ЛУ не визуализируется	77	82,8	71	76,3
Деформированный синус ЛУ	15	16,1	17	18,3
Периферические ЛУ не определяются	-	-	2	2,2

Согласно представленным данным в таблицах 37 и 38, можно сделать вывод, что имеется слабовыраженная тенденция к восстановлению структуры коркового вещества и синуса пораженного ЛУ. Таким образом, к моменту окончания лечения, при положительной динамике, следует ожидать постепенный возврат данных структурных элементов ЛУ к изначальному неизмененному виду.

В дополнение к стандартному серошкальному ультразвуковому исследованию в В-режиме мы применяли допплеровское картирование (цветовое и энергетическое) для оценки характера изменений сосудистой архитектоники пораженного поверхностного ЛУ после нескольких циклов химиотерапии.

Положительный прогноз при допплеровском картировании предсказывался за счет снижения степени кровотока в ЛУ вплоть до полного отсутствия сигналов от движения крови (таблица 39).

Таблица 39 – Распределение больных лимфомами относительно степени васкуляризации пораженных периферических ЛУ до и в процессе лечения

Степень васкуляризации пораженного ЛУ	До лечения		В процессе химиотерапии	
	абс.	%	абс.	%
Отсутствие сигналов от кровотока	9	9,7	55	59,1*
Единичные сосуды (1,2,3 сосуда)	34	36,5	30	32,3
Гиперваскуляризация (более 3х сосудов)	50	53,8	6	6,4*
Периферические ЛУ не определяются	-	-	2	2,2

Примечание: *достоверные различия по сравнению с состоянием до лечения, $p<0,05$

После второго/третьего цикла химиотерапии было отмечено достоверное снижение числа пациентов с гиперваскулярными ЛУ ($p=0,00001$), что способствовало увеличению доли пациентов до 55 человек (59,1%) с бессосудистыми ЛУ ($p=0,00001$) (рисунок 32). Данный факт связан со значительным снижением степени опухолевой пролиферации в ЛУ под воздействием химиотерапии, следовательно, усиленное кровоснабжение перестает быть необходимым.

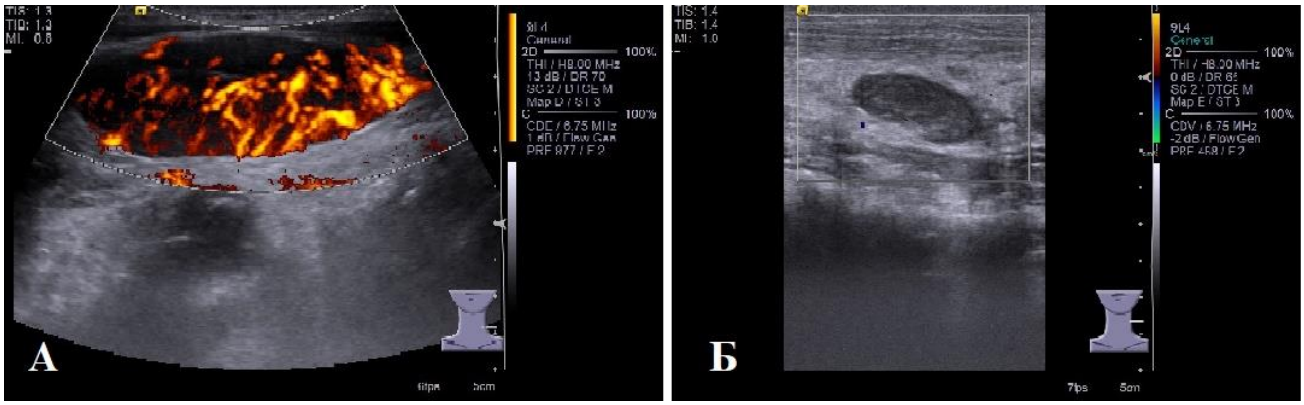


Рисунок 32 – Изменение васкуляризации шейного ЛУ при ЛХ: А – гипервакуризация шейного ЛУ до лечения; Б – отсутствие васкуляризации после двух циклов химиотерапии

Характер расположения сосудов также претерпел изменения в ходе лекарственной терапии (таблица 40).

Таблица 40 – Распределение пациентов в зависимости от характера расположения сосудов в ЛУ до лечения и в процессе лечения

Характер расположения сосудов в пораженном периферическом ЛУ	До лечения		В процессе химиотерапии	
	абс.	%	абс.	%
Отсутствие сигналов от кровотока	9	9,7	55	59,1*
В области ворот ЛУ	26	28,0	15	16,1*
По периферии ЛУ	16	17,2	9	9,7
Диффузный характер кровотока	42	45,1	12	12,9*
Периферические ЛУ не определяются	-	-	2	2,2

Примечание: *достоверные различия по сравнению с состоянием до лечения, $p<0,05$

За счет достоверного увеличения частоты встречаемости бессосудистых ЛУ в процессе лечения ($p=0,00001$) изменилось и распределение пациентов относительно характера расположения сосудов и сосудистой архитектоники с васкуляризированными измененными ЛУ. Отмечено достоверное сокращение числа пациентов с ЛУ ($n=12$), в которых определялся диффузный характер кровотока ($p=0,00001$). Также в ходе первого контрольного исследования

достоверно снизилось число пациентов с пораженными поверхностными ЛУ (n=15), в которых выявлялся кровоток в области ворот (p=0,038). Аналогичные изменения были выявлены и при оценке сосудистой архитектоники пораженных периферических ЛУ. Установлено достоверное снижение частоты встречаемости сохраненной и измененной сосудистой архитектоники (p=0,00001 и p=0,0003 соответственно).

Таким образом, при тщательном анализе параметров, детектированных при ультразвуковом исследовании пораженных поверхностных ЛУ в В-режиме и при допплеровском картировании, выявлены многочисленные ультразвуковые признаки, которые достоверно изменяются в ходе лечения. В первую очередь, стоит отметить значительное уменьшение размеров контрольных ЛУ под воздействием лекарственного лечения. Также отмечается восстановление нормальной формы и контуров пораженных ЛУ. Допплеровское картирование, как и стандартное серошкальное ультразвуковое исследование, оказалось полезным в оценке эффективности лечения больных лимфомами с поражением периферических ЛУ. При положительном ответе на химиотерапию зафиксировано значительное снижение степени кровоснабжения измененного ЛУ, что позволяет нам судить об уменьшении объема активной опухолевой ткани в структуре ЛУ.

4.2. Возможности ультразвуковой эластографии в промежуточной оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических лимфатических узлов

В нашем исследовании проведена оценка результатов компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной пораженных при лимфомах поверхностных ЛУ до лечения и после двух/трех циклов химиотерапии у 93 больных.

Компрессионная эластография осуществлялась путем использования приложения eSie Touch, установленного на аппарате Siemens Acuson S2000. Оценка полученных цветовых эластограмм проводилась по четырехступенчатой

классификации по Furukawa M.K. [68]. Результаты данного исследования до лечения и после двух/ трех циклов химиотерапии представлены в таблице 41.

Таблица 41 –Частота встречаемости эластотипов пораженных периферических ЛУ согласно классификации Furukawa M.K.et al. [68] до лечения и в процессе химиотерапии

Типы цветовых эластограмм при компрессионной эластографии	До лечения		В процессе химиотерапии		p
	абс.	%	абс.	%	
I тип	0	0,0	2	2,2	
II тип	7	7,5	14	15,0	0,08
III тип	55	59,1	53	57,0	
IV тип	31	33,3	22	23,6	0,097
Периферические ЛУ не определяются	-	-	2	2,2	

После двух/трех циклов химиотерапии по-прежнему превалировал III эластотип жестко-неоднородной структуры ЛУ также, как и до лечения. Однако, было отмечено незначительное увеличение числа пациентов, у которых выявлено смягчение структуры ЛУ в виде увеличения частоты встречаемости I и II эластотипов.

Ультразвуковая эластография сдвиговой волной представлена двумя вариантами оценки жесткости тканей: количественный – при помощи технологии Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ); качественный – с использованием приложения Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI).

Приложение VTQ позволило нам измерить скорость сдвиговой волны в пораженном поверхностном ЛУ как до лечения, так и после первых двух/ трех циклов химиотерапии. Чем больше скорость сдвиговой волны, тем жестче исследуемая ткань. Тенденция к формированию более эластичной структуры в процессе лечения, выявленная при компрессионной эластографии, подтверждается снижением скорости сдвиговой волны (Таблица 42).

Таблица 42 –Показатели скорости сдвиговой волны у больных лимфомами до лечения и в процессе химиотерапии

Значения скорости сдвиговой волны	До лечения	В процессе химиотерапии	p
Средняя скорость сдвиговой волны, м/с	2,581±0,664	2,217±0,435*	0,00002
Минимальная скорость сдвиговой волны, м/с	1,939±0,555	1,797±0,516*	0,048
Максимальная скорость сдвиговой волны, м/с	3,329±0,975	2,689±0,713*	0,0000001

Примечание: *достоверные различия по сравнению с состоянием до лечения, $p<0,05$

Из таблицы 42 видно, что средние, минимальные и максимальные показатели скорости сдвиговой волны достоверно снижались в процессе химиотерапии (Рисунок 33). Статистически значимые изменения зафиксированы при оценке средних и максимальных показателей скорости сдвиговой волны ($p=0,000017$ и $p=0,0000001$ соответственно). Также после двух/трех циклов химиотерапии достоверно реже встречался показатель Х,ХХ м/с ($p=0,00001$): до лечения данный параметр встречался у 36 (38,7%) пациентов; в процессе химиотерапии – у 8 (8,6%) пациентов. Таким образом, в процессе лечения значительно снижается жесткость измененных периферических ЛУ.

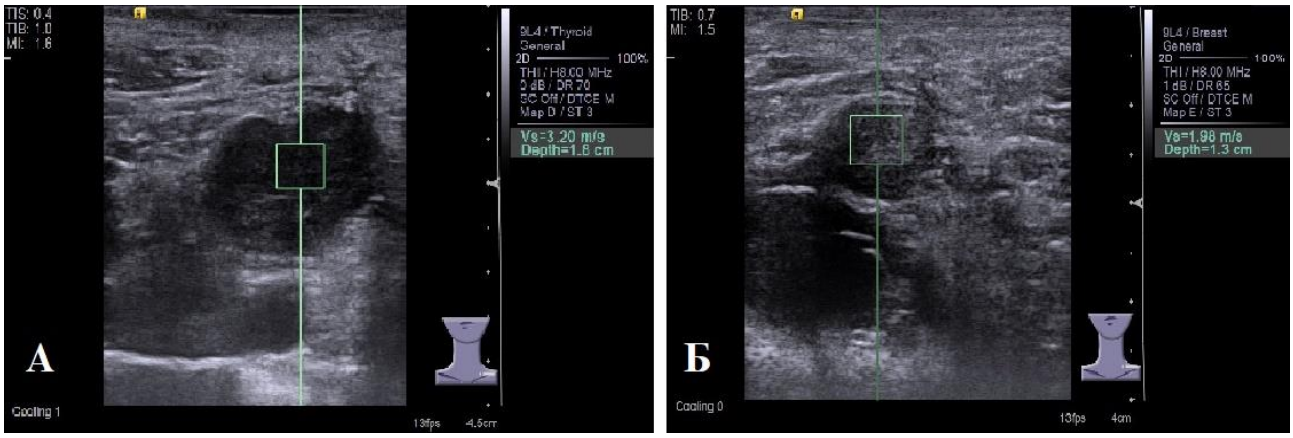


Рисунок 33 – Изменение жесткости надключичного ЛУ при ЛХ: А – скорость сдвиговой волны до лечения составила 3,20 м/с; Б – скорость сдвиговой волны после двух циклов химиотерапии была 1,98 м/с

В режиме VTI на первом этапе проводилась качественная оценка полученных серошкальных эластограмм измененных ЛУ при лимфомах до лечения и в ходе химиотерапии с применением ранее описанной шестиступенчатой классификации, предложенной Zhang F. et al. (2017) [120]. Полученные результаты представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Распределение больных лимфомами в зависимости от частоты встречаемости серошкальных эластотипов VTI пораженных периферических ЛУ, согласно классификации Zhang F. et al. [120], до лечения и в процессе химиотерапии

Типы серошкальных эластограмм при исследовании в режиме VTI	До лечения		В процессе химиотерапии		p
	абс.	%	абс.	%	
тип 1	0	0,0	2	2,2	
тип 2	4	4,3	17	18,3*	0,002
тип 3	22	23,7	48	51,6*	0,0001
тип 4	52	55,9	20	21,5*	0,00001
тип 5	15	16,1	4	4,3*	0,007
тип 6	0	0,0	0	0	
ЛУ не определяются	-	-	2	2,2	

Примечание: *достоверные различия по сравнению с состоянием до лечения, $p<0,05$.

В связи с тем, что приложение VTI является модификацией эластографии сдвиговой волной, дополнительные поперечные импульсы генерируются автоматически, а не при помощи ручной компрессии (как при компрессионной эластографии), что позволяет получить более объективные серошкальные эластограммы. Также применение шестиступенчатой классификации позволяет более детально изучить эластические свойства измененных ЛУ. Из этого следует, что данная методика является более чувствительной к изменениям жесткости ЛУ, вызванным лечебным патоморфозом. Данные, приведенные в таблице 43, свидетельствуют о достоверном уменьшении количества жестких зон в структуре пораженного поверхностного ЛУ (рисунок 34). Этот факт проявляется снижением частоты встречаемости четвертого и пятого этастотипов после двух/трех циклов химиотерапии (p=0,00001 и p=0,0068 соответственно). При этом 2 и 3 эластотипы стали встречаться достоверно чаще (p=0,0022 и p=0,0001 соответственно).

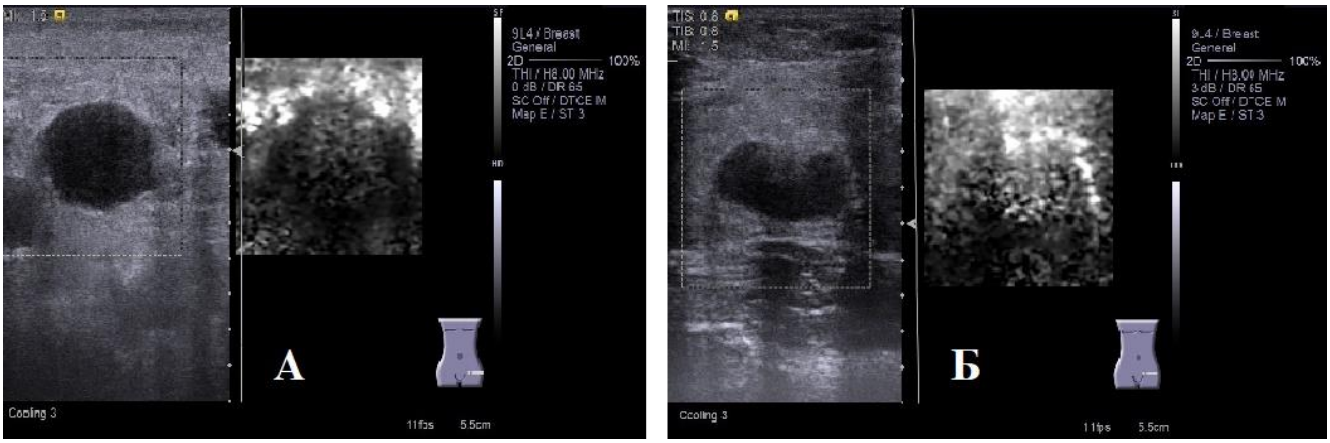


Рисунок 34 – Оценка жесткости пахового ЛУ в процессе химиотерапии с использованием технологии VTI: А – пятый эластотип измененные пахового ЛУ до лечения; Б – третий эластотип после второго цикла химиотерапии

В нашем исследовании впервые в мире мы изучили возможности параметра «Area ratio» в оценке эффективности лечения больных лимфомами с поражением периферических ЛУ. Данный параметр представлен отношением площади измененного ЛУ в В-режиме к площади его серошкальной эластограммы. Полученное значение является отражением степени распространенности жесткой патологической опухолевой ткани за пределы пораженного ЛУ. В предыдущей

главе было выявлено, что при лимфомах злокачественные клетки вероятнее всего не выходят за капсулу ЛУ, в отличие от метастазов. Следовательно, ожидалось, что в процессе лечения параметр «Area ratio» не поменяет свое значение, что в результате подтвердилось в нашем исследовании. До лечения данный параметр составил 1,027±0,194, после двух/трех циклов лечения - 1,045±0,235. Статистически значимых различий данного параметра до лечения и на момент первого контрольного обследования в процессе химиотерапии выявлено не было (p=0,543).

Таким образом, на основании результатов, полученных при оценке качественных и количественных параметров ультразвуковой эластографии, можно сделать вывод, что при лечебном патоморфозе (при положительной динамике) жесткость периферических ЛУ, пораженных при лимфомах, снижается. Данный феномен, вероятнее всего, связан с сокращением не только пула злокачественных клеток, но неопухолевых (макрофагов, лейкоцитов, лимфоцитов) из ЛУ под воздействием специфического лекарственного лечения, тем самым снижая плотность и жесткость измененного ЛУ. Из этого можно сделать вывод, что ультразвуковая эластография может достоверно оценить изменения эластических свойств пораженных ЛУ в ходе лечения. Наиболее чувствительным методом в данном аспекте оказалась эластография сдвиговой волной с оценкой как количественных, так и качественных параметров.

4.3. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в промежуточной оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических лимфатических узлов

Динамика качественных и количественных параметров ультразвукового исследования с контрастным усилением (КУУЗИ) оценена у 15 (16,1%) из 93 пациентов, получавших лечение в формате химиотерапии.

На первом этапе в режиме реального времени проведена оценка распределения контрастного препарата в пораженном поверхностном ЛУ до лечения и после первых двух/ трех циклов химиотерапии. Проанализированы

характер контрастирования ЛУ по отношению к окружающим тканям, однородность накопления контраста и его преимущественная локализация. Полученные результаты представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Распределение пациентов в зависимости от качественной оценки параметров КУУЗИ измененных поверхностных ЛУ при лимфомах до и в процессе лечения

Признаки КУУЗИ	До лечения		В процессе химиотерапии		p
	абс.	%	абс.	%	
Интенсивность контрастирования ЛУ по отношению к окружающим тканям					
Гипоконтрастирование	12	80,0	15	100	0,112
Гиперконтрастирование	3	20,0	-	-	0,112
Характер контрастного усиления ЛУ					
Диффузное гомогенное	9	60,0	13	86,7	0,107
Негомогенное с неконтрастируемыми участками	5	33,3	2	13,3	0,195
Контрастирование в центральной зоне ЛУ	1	6,7	-	-	0,50

Как видно из таблицы 44, гиперконтрастирование измененного ЛУ не было зарегистрировано после двух/трех циклов химиотерапии (Рисунок 35). Вероятнее всего, данные изменения связаны со снижением кровотока в измененном ЛУ в процессе химиотерапии, что также зафиксировано при ЦДК и ЭДК. Диффузное гомогенное контрастирование стало чаще выявляться при первом контрольном исследовании в ходе лечения. Однако, статистически значимых различий в качественных характеристиках КУУЗИ измененных поверхностных ЛУ до лечения и в процессе химиотерапии выявлено не было.

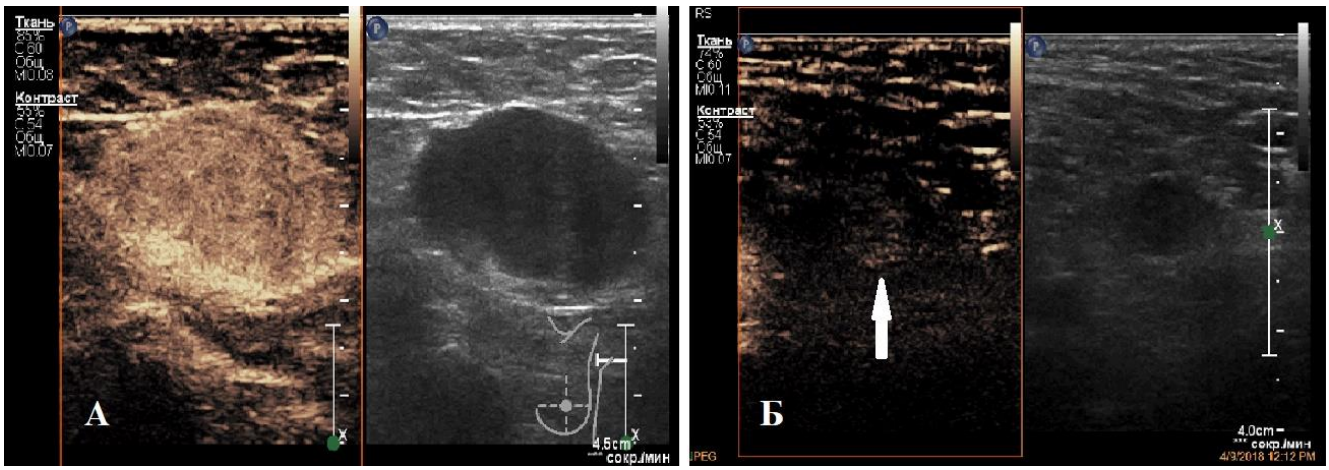


Рисунок 35 – КУУЗИ пораженного подмышечного ЛУ при фолликулярной лимфоме: А – гиперконтрастирование ЛУ до лечения; Б – гипоконтрастирование ЛУ (белая стрелка) после трех циклов химиотерапии

В связи с тем, что в настоящее время в мире недостаточно данных о характере изменений качественных характеристик КУУЗИ периферических ЛУ с лимфопролиферативными изменениями в процессе химиотерапии, на основании результатов клинического обследования и основных методов лучевой диагностики (ПЭТ/КТ, РКТ) нами был проведен анализ динамики данных параметров относительно общего промежуточного эффекта от лечения. У одного (6,7%) пациента с полной ремиссией как до лечения, так и после нескольких циклов химиотерапии выявлено диффузное гомогенное гипоконтрастирование пораженного периферического ЛУ. Частичная ремиссия зафиксирована у восьми (53,3%) больных, которым было проведено КУУЗИ. У пяти (62,5%) из восьми пациентов пораженные ЛУ характеризовались гипоконтрастированием, у трех (37,5%) пациентов – гиперконтрастированием. После первых двух/трех циклов химиотерапии в данной группе было зарегистрировано во всех случаях только гипоконтрастирование. У пациентов из группы с частичной ремиссии до лечения наблюдалось диффузное гомогенное контрастирование (у пяти больных – 62,5%) и негомогенное контрастирование с неконтрастируемыми участками при больших размерах пораженного периферического ЛУ (у трех пациентов – 37,5%). После лечения было отмечено сокращение числа пациентов до одного (12,5%) с негомогенным контрастированием за счет увеличения числа пациентов до семи

(87,5%) с диффузным однородным накоплением контраста в пораженных ЛУ. Данные изменения, вероятнее всего, связаны с исчезновением неконтрастируемых очагов распада в крупных ЛУ в процессе химиотерапии. Стабилизация опухолевого процесса зарегистрирована у шести (40,0%) больных. У всех пациентов до лечения и после нескольких циклов химиотерапии гипоконтрастирование пораженного периферического ЛУ по отношению к окружающих тканям не изменилось. Однородность и локализация преимущественного накопление контрастного препарата в измененных ЛУ у больных из данной группы до лечения различалась: диффузное гомогенное контрастирование выявлялось у трех (50,0%) пациентов; неоднородное контрастное усиление с неконтрастируемыми участками – у двух (33,3%) пациентов и контрастирование центральное зоны ЛУ у одного (16,7%) больного. В ходе лечения отмечена динамика данных качественных характеристик КУУЗИ в виде увеличения частоты встречаемости диффузного гомогенного контрастирования (у пяти больных – 83,3%). Количество пациентов с дефектами перфузии контраста в пораженном ЛУ также снизилось до одного (16,7%), что наблюдалось и в группе пациентов с частичной ремиссией. Суммируя вышепредставленные данные, можно сказать, что у 12 (80,0%) больных лимфомами характер контрастирования измененных периферических ЛУ по отношению к окружающим был без динамики, у трех (20,0%) пациентов с частичной ремиссией данный параметр изменился с гиперконтрастирования на гипоконтрастирование.

Однородность и локализация контрастного усиления периферических ЛУ у 11 (73,3%) больных оставалась без динамики. У трех (20,0%) пациентов с частичной ремиссией и стабилизацией процесса была отмечена трансформация из негомогенного контрастирования с дефектами перфузии в диффузное гомогенное. Аналогичные изменения у одного (6,7%) больного со стабилизацией процесса: контрастное усиление центральной зоны сменилось на диффузное гомогенное контрастирование.

При оценке изменений основных количественных параметров кривой «время-интенсивность» в процессе лекарственного лечения были выявлены достоверные различия (Таблица 45).

Таблица 45 – Динамика основных параметров кривой «время-интенсивность» при КУУЗИ периферических ЛУ с лимфопролиферативными изменениями до лечения и после нескольких циклов химиотерапии

Количественные параметры КУУЗИ	До лечения	В процессе химиотерапии	p
Время до пика (time to peak – TTP), с	26,935±11,665	35,614±12,768*	0,049
Пик интенсивности (PI), дБ	8,500±4,925	4,315±2,763*	0,0005
Площадь под кривой (AUC), дБ/с	350,717±342,262	246,915±217,974	0,124

Примечание: *достоверные различия по сравнению с состоянием до лечения, $p<0,05$.

Параметры TTP и пик интенсивности напрямую зависят от степени и интенсивности васкуляризации измененного ЛУ. Следовательно, достоверные изменения данных показателей в ходе лечения ($p= 0,0496$ – для TTP; $p=0,00047$ – для PI) свидетельствуют о снижении кровотока, что совпадает с вышеописанными изменениями при допплеровском картировании.

Динамика количественных показателей КУУЗИ ЛУ с лимфопролиферативными изменениями в зависимости от общего промежуточного эффекта лечения представлена в таблице 46.

Таблица 46 – Динамика количественных показателей КУУЗИ измененных периферических ЛУ в процессе лекарственного лечения в зависимости от общего промежуточного эффекта

Динамика количественных параметров КУУЗИ		Полная ремиссия		Частичная ремиссия		Стабилизация		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
N		1	6,7	8	53,3	6	40,0	15	100
TTP, с	увеличение	-	-	6	75,5	5	83,3	11	73,3
	снижение	1	100	2	25,0	1	16,7	4	26,7
PI, дБ	увеличение	-	-	-	-	1	16,7	1	6,7
	снижение	1	100	8	100	5	83,3	14	93,3
AUC, дБ/с	увеличение	-	-	4	50,0	2	33,3	6	40,0
	снижение	1	100	4	50,0	4	66,7	9	60,0

Данные, представленные в таблице 46, оказались неоднозначными. При полной ремиссии (n=1) динамика выражалась в уменьшении всех количественных показателей (TTP, PI и AUC). При частичной ремиссии (n=8): у трех (37,5%) больных наблюдалось увеличение TTP, снижение PI и увеличение AUC; у трех (37,5%) больных - увеличение TTP, уменьшение PI и AUC; у одного (12,5%) пациента было отмечено снижение всех числовых параметров, как и при полной ремиссии; у одного (12,5%) пациента – уменьшение TTP и PI, но увеличение AUC. При стабилизации опухолевого процесса (n=6): у одного (16,67%) пациента – уменьшение TTP, повышение PI и AUC; у одного (16,67%) пациента - увеличение TTP, снижение PI и AUC; у одного (16,67%) пациента - увеличение TTP и AUC, снижение PI; у трех (50,0%) больных - увеличение TTP, уменьшение PI и AUC. Таким образом, можно сделать вывод, что при положительной динамике и стабилизации преимущественно имеется тенденция к снижению пика интенсивности у 14 (93,3%) больных и увеличение время до пика контрастирования у 11 (73,3%) пациентов. Вышеописанная динамика параметров TTP и PI отражает снижение васкуляризации в пораженном периферическом ЛУ в процессе лечения. Следовательно, при выявлении аналогичных изменений данных параметров в ходе использования КУУЗИ в оценке эффективности лечения больных лимфомами с поражением поверхностных ЛУ можно сделать вывод о положительном ответе на выбранную схему химиотерапии.

4.4. Сравнительная характеристика мультипараметрического ультразвукового исследования с другими методами лучевой диагностики

Полученные результаты мультипараметрического ультразвукового исследования сравнивались с данными 21 РКТ, 70 ПЭТ/КТ, двух МРТ (93 исследования). Данные методы лучевой визуализации являлись «золотым стандартом» в промежуточной оценке эффективности лечения больных лимфомами. В таблице 47 представлено распределение больных лимфомами с поражением периферических ЛУ в зависимости от промежуточного эффекта

лечения от химиотерапии, установленное только на основании вышепредставленных методов лучевой диагностики.

Таблица 47 – Распределение пациентов в зависимости от промежуточного эффекта химиотерапии по данным ПЭТ/КТ, РКТ, МРТ (n=79).

Промежуточный эффект от лечения	ЛХ (n=67)		НХЛ (n=26)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полная ремиссия	14	20,9	2	7,7	16	17,2
Частичная ремиссия	29	43,3	17	65,4*	46	49,5
Стабилизация	24	35,8	6	23,1	30	32,2
Прогрессирование	0	0	1	3,8	1	1,1

Положительная динамика от выбранной схемы химиотерапии соответствовала следующим эффектам: полная ремиссия, частичная ремиссия и стабилизация. Таким образом, на основании только лучевых методов диагностики у 92 (98,9%) пациентов была отмечена положительная динамика. Отрицательная динамика в виде прогрессирования была отмечена у 1 (1,1%) пациента.

Нами была проанализирована динамика всех ультразвуковых признаков в ходе химиотерапии (Таблица 48). Положительной динамикой при В-режиме считалось уменьшение размеров и отсутствие динамики, при допплеровском картировании – снижение кровотока и стабилизация, для эластографии – снижение жесткости измененного ЛУ (формирование более эластичной структуры) и, также, отсутствие динамики.

Таблица 48 – Распределение пациентов в зависимости от эффекта после двух/трех циклов химиотерапии по результатам ультразвукового исследования

Динамика результатов ультразвукового исследования		ЛХ (n=65)		НХЛ (n=14)		Всего (n=79)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
В-режим	Без динамики	7	10,5	6	23,1	13	14,0
	Увеличение размеров	-	-	-	-	-	-
	Уменьшение размеров	60	89,5	20	76,9	80	86,0

Продолжение таблицы 48

ЦДК/ЭДК	Без динамики	11	16,4	9	34,6	20	21,5
	Усиление кровотока	2	3,0	1	3,9	3	3,2
	Снижение кровотока	54	80,6	16	61,5	70	75,3
Эластография	Без динамики	9	13,4	5	19,2	14	15,0
	Более жесткая структура	13	19,4	4	15,4	17	18,3
	Более эластичная структура	45	67,2	17	65,4	62	66,7

Из таблицы 48 видно, что по данным ультразвукового исследования в В-режиме у 69 (87,3%) было выявлено уменьшение размеров контрольных ЛУ. Снижение кровотока наблюдалось у 60 (75,9%) больных лимфомами. Уменьшение количества сосудов в структуре измененных ЛУ чаще всего наблюдалось у больных ЛХ (80,0%). При использовании ультразвуковой эластографии было выявлено снижение жесткости ЛУ у 53 (67,1%) пациентов.

После второго/третьего цикла химиотерапии было проведено сопоставление данных мультипараметрического ультразвукового исследования и ПЭТ/КТ, РКТ и МРТ после нескольких циклов химиотерапии (Таблица 49). Параметры КУУЗИ не были рассмотрены в данном контексте в связи с небольшим количеством исследований (n=15).

Таблица 49 – Распределение больных лимфомами в зависимости от совпадений данных, установленных на основании результатов мультипараметрического ультразвукового исследования и ПЭТ/КТ, РКТ и МРТ (n=93)

Совпадение результатов	В-режим		ЦДК/ЭДК		Компрессионная эластография		Эластография сдвиговой волной VTQ		Эластография сдвиговой волной VTI	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полное совпадение	59	63,4	57	61,3	33	35,5	63	67,7	48	51,6
Частичное совпадение	33	35,5	32	34,5	50	53,8	23	24,7	36	38,7
Не совпадает	1	1,1	4	4,3	10	10,8	7	7,5	9	9,7

Полное совпадение результатов эхографии и других методов лучевой визуализации демонстрирует идентичность полученных данных после нескольких циклов химиотерапии. Частичное совпадение регистрировалось в том случае, если по данным ультразвукового исследования зафиксирована стабилизация процесса, а по другим методам лучевой диагностики полная или частичная ремиссия, и наоборот. Отсутствие совпадений – когда эффект, установленный на основании ультразвукового исследования, противоречит результатам ПЭТ/КТ, РКТ или МРТ. Например, положительная динамика (в виде полной, частичной ремиссии или стабилизации) по данным эхографии и прогрессирование, установленное на основании других модальностей.

Стоит отметить, что при ультразвуковом исследовании эффект устанавливался на основании трансформации контрольных периферических ЛУ, а другие модальности «золотого стандарта» регистрировали изменения ранее описанных очаговых образований и пораженных ЛУ во всем теле, в том числе и в

средостении, где крайне ограничено применение эхографии [9]. При ультразвуковом исследовании часто визуализировались описанные до лечения пораженные ЛУ в периферических областях с уменьшенными размерами и ослабленным кровотоком, а по результатам других методов лучевой диагностики данные ЛУ не определялись в связи со снижением распределения в них контрастных препаратов. Таким образом, для подтверждения лечебной трансформации измененных ЛУ требуется дополнительная ультразвуковая методика, позволяющая более детально оценить его состояние после нескольких циклов химиотерапии.

Из таблицы 49 видно, что наибольшее число полных совпадений (n=63, 67,7%) было зафиксировано при использовании эластографии сдвиговой волной в режиме VTQ. Но для данной методики характерна гипердиагностика в связи с тем, что при регистрации высокого значения скорости сдвиговой волны в измененном ЛУ после двух/трех циклов химиотерапии подразумевается сохранение большого количества жестких участков в его структуре. Следовательно, полученные результаты наводят на мысль об отсутствии положительной динамики от подобранного лечения или прогрессировании заболевания. Однако, повышение жесткости ЛУ не всегда указывает на отрицательный ответ на химиотерапию. Увеличение количества жестких зон может свидетельствовать о лечебном патоморфозе в виде формирования участков фиброза. Еще одной чувствительной методикой в определении изменений пораженного ЛУ в ходе лечения является эластография сдвиговой волной в режиме VTI. Совпадение результатов, полученных при использовании данной методики, зафиксировано в 48 (51,6%) случаях. Так как приложение VTI не является оператор-зависимой методикой и в качественном формате позволяет оценивать изменения жесткости пораженного ЛУ, то возможно прицельно отследить трансформацию отдельных участков исследуемых ЛУ, например, переход некротической зоны в фиброз (Рисунок 36).

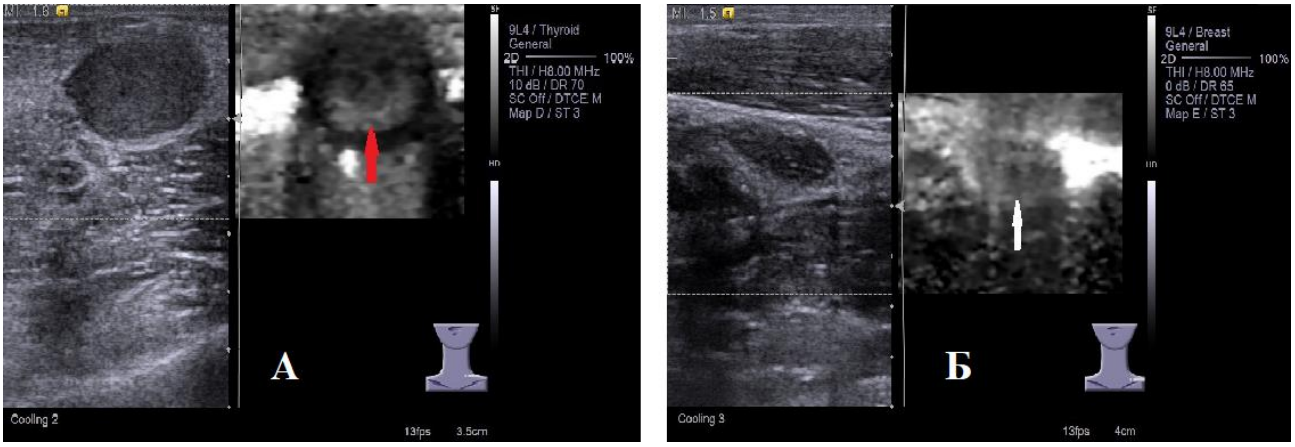


Рисунок 36 – Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в режиме VTI пораженного надключичного ЛУ до лечения (А) и после двух циклов химиотерапии (Б): красной стрелкой указана эластичный участок соответствующий зоне некроза; белой стрелкой обозначен ЛУ с признаками лечебного воздействия без участков распада

На рисунке 36 продемонстрирован случай, когда до и после лечения был установлен один и тот же тип серошкальной эластограммы (четвертый). Однако, отмечено не только уменьшение размеров исследуемого ЛУ, но и исчезновение некротических зон. Таким образом, ультразвуковая эластография позволяет дополнить информацию о характере изменений пораженных периферических ЛУ в ходе лечения.

С целью определения места различных вариантов ультразвуковой эластографии в алгоритме промежуточной оценки эффективности лечения больных лимфомами с поражением периферических ЛУ была определена информативность данного метода в сравнении с другими модальностями лучевой диагностики (ПЭТ/КТ, РКТ или МРТ) (Таблицы 50 и 51).

Таблица 50 – Информативность ультразвуковой эластографии в промежуточной оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических ЛУ в сравнении с «золотыми стандартами» лучевой диагностики (ПЭТ/КТ, РКТ или МРТ)

Показатели информативности	Метод					
	Компрессионная эластография		Эластография сдвиговой волной в режиме VTQ		Эластография сдвиговой волной в режиме VTI	
N	93		93		93	
ИП	82	88,2%	85	91,4%	84	90,3%
ИО	1	1,1%	1	1,1%	-	-
ЛП	10	10,8%	7	7,5%	8	8,6%
ЛО	-	-	-	-	1	1,1%

В связи с отсутствием истинно-отрицательных результатов при исследовании в режиме VTI и ложно-отрицательных результатов при компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной в режиме VTQ расчет для них таких показателей информативности, как специфичность и прогностическая ценность отрицательного результата, был невозможен.

Таблица 51 - Информативность ультразвуковых методик и их совокупности в промежуточной оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических ЛУ в сравнении с «золотыми стандартами» лучевой диагностики (ПЭТ/КТ, РКТ или МРТ)

Показатели информативности	Метод			
	Компрессионная эластография	Эластография сдвиговой волной в режиме VTQ	Эластография сдвиговой волной в режиме VTI	Ультразвуковая эластография с учетом всех методик
Чувствительность, %	89,1	92,4	91,3	98,9
Специфичность, %	100,0	100,0	0	100,0
Точность, %	89,2	92,5	90,0	98,9

Продолжение таблицы 51

Прогностическая ценность положительного результата, %	100,0	100,0	98,8	100,0
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	9,1	12,5	0	50,0

Мультипараметрическое ультразвуковое исследование базируется на стандартном В-режиме, и, соответственно все начальные морфологические изменения ЛУ с лимфопролиферативными изменениями в ходе лечения будут в первую очередь отражаться в режиме серой шкалы. При отсутствии структурной трансформации ЛУ дополнить информацию о его состоянии позволяют такие ультразвуковые методики, как допплеровское картирование и эластография. Также, в данной ситуации возможно применение КУУЗИ, которое более детально позволит оценить изменения сосудистой архитектоники ЛУ в процессе химиотерапии. Компрессионная эластография оказалась менее чувствительной методикой в оценке эффективности лечения больных лимфомами с поражением периферических ЛУ (чувствительность 89,1%). Наиболее оптимальной методикой, которая позволяет достоверно оценить эффективность лечения, является эластография сдвиговой волной в режиме VTQ. Показатели информативности данного метода приближаются к другим стандартным дорогостоящим модальностям лучевой диагностики: чувствительность 92,4%, специфичность 100,0%, точность 92,5%, прогностическая ценность положительного результата 100,0%, прогностическая ценность отрицательного результата 12,5%. Компрессионная эластография и количественная эластография в режиме VTQ безошибочно определили прогрессирование лимфопролиферативного заболевания у единственного больного, что обусловлено высокой специфичностью данных методик. Ультразвуковая эластография,

представленная совокупностью компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной во всех режимах, продемонстрировала высокие значения показателей информативности за счет компенсации слабых сторон каждого метода в отдельности: чувствительность - 98,9%, специфичность – 100,0%, точность - 98,9%. Низкое значение прогностической ценности отрицательно результата связано с тем, что прогрессирование заболевания не всегда соответствует повышению жесткости ЛУ. Увеличение количества жестких зон в процессе химиотерапии может свидетельствовать о лечебном патоморфозе в виде сокращения участков распада опухолевой ткани с последующим формированием на их месте зон фиброза.

Таким образом, мультипараметрическое ультразвуковое исследование с включением ультразвуковой эластографии позволяет детально оценить степень лечебного воздействия той или иной схемы лекарственного лечения на пораженные поверхностные ЛУ при лимфомах. Ультразвуковое исследование возможно применять даже после одного цикла химиотерапии в связи с тем, что оно является неинвазивным и недорогостоящим методом лучевой диагностики, не обладающим ионизирующим излучением. Следовательно, такое частое использование эластографии в процессе лечения способствует более тщательной оценке эффективности выбранной схемы химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление и первоначальная дифференциальная диагностика измененных поверхностных лимфатических узлов (ЛУ) наиболее часто проводится с использованием ультразвукового исследования в связи с доступностью, безопасностью и относительно низкой стоимостью данного метода [70, 88]. Для более детального изучения структуры измененных поверхностных ЛУ применяются дополнительные современные ультразвуковые методики, такие как компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной, ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ).

Дифференциальная диагностика лимфопролиферативного поражения ЛУ от других заболеваний крайне важна для быстрого принятия решения о характере ведения пациента.

В диагностике и оценке распространенности лимфом наиболее часто используют позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с целью выявления метаболических и структурных особенностей патологических очагов [41, 88, 95]. Тем не менее, у данного метода есть некоторые недостатки, например, результаты отражают уровень метаболизма в фиксированное время, и исследование не может быть повторено через короткий промежуток времени вследствие высокой стоимости и неблагоприятного воздействия ионизирующего излучения на пациента[41, 88, 95].

Помимо дифференциальной диагностики измененных периферических ЛУ современные методики ультразвуковой диагностики позволяют выявить пораженные ЛУ, которые являются оптимальными для проведения биопсии.

В наше исследование включены 88 (52,4%) пациентов мужского пола и 80 (47,6%) – женского. Возраст пациентов варьировал от 18 лет до 71 года, средний возраст 39,6±14,1 лет, медиана составила 35,5 лет. В I группе более половины (n=59, 54,6%), а в III группе две трети (n=21, 70,0%) пациентов находилось в возрастной группе от 21 до 40 лет.

В I группу включены 72 (66,7%) больных ЛХ и 36(33,3%) НХЛ. Во II группу входили пациенты (n=30) с метастазами следующих гистологических видов эпителиальных опухолей: аденокарцинома – у 16 больных (53,3%); плоскоклеточный рак – у 11 больных (36,7%); мелкоклеточный рак – у 3 больных (10,0%).

При ультразвуковом исследовании в В-режиме в первую очередь оценивалось количество зон, в которых располагались измененные ЛУ. Для группы пациентов с лимфомами было характерно поражение от одной до четырех периферических зон. Также достоверно отличалась частота поражения одной периферической зоны у пациентов с метастатическим поражением ЛУ в сравнении с больными лимфомами: 15 (50,0%) и 14 (13,0 %) пациентов соответственно (p=0,00001).

Множественное поражение ЛУ в одной периферической зоне встречалось у 59 (54,6%) пациентов с лимфомами, что достоверно чаще, чем у восьми (26,7%) пациентов с метастазами (p=0,00001). Для реактивной лимфаденопатии не было выявлено вовлечения в воспалительный процесс более пяти периферических ЛУ в исследуемой зоне, в отличие от лимфопролиферативных заболеваний (p=0,0023) и метастазов (p=0,00001).

При ультразвуковом исследовании в В-режиме выявлены статистически достоверные различия в частоте встречаемости овальной формы ЛУ у пациентов из III группы в отличие от I и II группы (p=0,00001 в обоих случаях). Преобладание овальной формы периферических ЛУ с реактивными изменениями было описано и другими международными исследованиями [43, 71]. Нами было определено пороговое значение соотношения продольного и передне-заднего размеров измененного поверхностного ЛУ, которое оказалось равным 2. В случае, если данное соотношение больше 2, тогда подтверждается округлая форма, если меньше 2 – овальная форма. Аналогичное пороговое значение было выявлено в исследовании Савельевой Н. А. [30]. При оценке контуров измененных периферических ЛУ не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами. Однако, контуры ЛУ при ЛХ и НХЛ достоверно

отличались (p=0,028). Ровными контурами обладали измененные ЛУ у 58 (80,6%) больных ЛХ и у 22 (61,1%) больных НХЛ. Данный факт, вероятнее всего, связан с тем, что при ЛХ опухолевые клетки не выходят за пределы капсулы ЛУ, а при НХЛ возможно поражение капсулы и перинодулярного пространства. По данным международной литературы капсула ЛУ при ЛХ, в частности, при нодулярном склерозе, значительно утолщена [91].

Структура измененных ЛУ в В-режиме достоверно отличалась между группами. Так однородная структура ЛУ достоверно чаще встречалась при реактивной лимфаденопатии (22 пациента, 73,3%), чем при лимфомах и метастазах (p=0,00001 в обоих случаях). При лимфопролиферативном заболевании гомогенная структура ЛУ была выявлена у 25 (23,1%) больных, при метастазировании – у двух (6,7%) больных, что указывает на статистически значимые различия между данными группами (p=0,033). Диффузно неоднородная картина структуры поверхностных ЛУ наблюдалась в основном у 81 (75,0%) больных лимфомами и у 26 (86,7%) пациентов с метастазами эпителиальных опухолей. Негомогенная эхогенность ЛУ при данных заболеваниях определяется степенью замещения неизмененной лимфоидной ткани на опухолевую. Также в нашем исследовании было выявлено, что неравномерное утолщение коркового слоя достоверно чаще встречалось у пациентов из II группы (p=0,00001). Напротив, при метастазах реже отсутствовала дифференцировка коркового слоя, чем при лимфомах (p=0,016). Деформация коркового вещества ЛУ свидетельствует о начальном этапе лимфогенного метастазирования, когда опухолевые клетки проникают через приносящие лимфатические сосуды в краевой (подкапсульный) синус с последующей пролиферацией в данной зоне. Дальнейшее метастазирование осуществляется путем ортоградного переноса опухолевых клеток в более глубокие синусы ЛУ.

Одним из патогномоничных признаков злокачественной трансформации периферических ЛУ является гиперваскуляризация. Усиление кровотока в ЛУ достоверно реже наблюдалась в контрольной III группе (n=6; 20,0%) по сравнению с I (n=58; 53,7%) и II (n=14; 46,7%) группами (p=0,0008 и p=0,027,

соответственно). Данные различия также были зафиксированы в исследовании Bayramoglu Z. и соавторов, где было доказано, что поверхностные ЛУ при лимфомах более васкуляризированы, чем неизмененные и реактивные ЛУ [42]. Периферическое расположение сосудов достоверно чаще встречалось при лимфопролиферативном и метастатическом поражении, чем при реактивной лимфаденопатии (p=0,007 и p=0,0023 соответственно). Гиперваскуляризация по периферии ЛУ при метастазах связана не только с наличием неоангиогенеза, но и с активным распространением опухолевых клеток на центральные синусы ЛУ, что способствует смещению сосудов к периферической зоне [38]. При лимфомах данный тип васкуляризации формируется за счет активной пролиферации патологических клеток в лимфоидных фолликулах, которые располагаются преимущественно в подкорковой зоне ЛУ, что вызывает усиление кровоснабжения в этом участке [91].

По результатам ультразвуковой эластографии было выявлено, что периферические ЛУ с реактивными изменениями обладают более эластичной структурой, чем ЛУ со злокачественной трансформацией при лимфомах и метастазах. При компрессионной эластографии проводилась качественная оценка полученных цветовых эластограмм с использованием четырехступенчатой классификации, предложенной Furukawa M.K. и соавторами в 2007 году [68]. I и II типы эластограмм по Furukawa M.K., характеризующиеся эластичной структурой, при реактивной лимфаденопатии выявлялись достоверно чаще по сравнению другими группами ($p<0.05$). Более половины пациентов (58,3%) из I группы имели III тип эластограммы, тогда как при метастазах и реактивной лимфаденопатии он встречался достоверно реже – в 16,7% и 10,0% случаев (p=0,00001 в обоих случаях). Самой жесткой структурой обладали ЛУ с метастатической трансформацией, среди которых у 20 (66,7%) пациентов выявлен IV тип эластограммы, что достоверно чаще по сравнению с I и III группами (p=0,00001 в обоих случаях).

Эластография сдвиговой волной осуществлялась при помощи технологии Acoustic radiation force impulse (ARFI). На первом этапе всем пациентам

проводилась количественная оценка жесткости измененного ЛУ путем активации приложения Virtual Touch™ Tissue Quantification (VTQ). В результате были определены средние, максимальные и минимальные значения скорости сдвиговой волны в измененных периферических ЛУ во всех исследуемых группах. Увеличение скорости сдвиговой волны было прямо пропорционально увеличению жесткости изучаемой структуры. Среднее и максимальное значения скорости сдвиговой волны в ЛУ с воспалительными изменениями достоверно ниже таковых у пациентов с лимфомой и метастазами (p=0,0000001 в обоих случаях). Различия в минимальных значениях скорости сдвиговой волны оказались статистически значимыми между всеми тремя группами: между I и II группами p=0,032; между I и III группами p=0,0000001; между II и III группами p=0,0000001.

В связи с тем, что средние, минимальные и максимальные значения скорости сдвиговой волны имеют статистически значимое влияние на дифференциальную диагностику лимфопролиферативных и реактивных изменений периферических ЛУ, нами были определены пороговые значения, соответствующие оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. Наиболее высокие показатели чувствительности (88,9%) и специфичности (100%) были выявлены при ассоциированном пороговом значении средней скорости сдвиговой волны 2,05 м/с. Методика продемонстрировала увеличение скоростных показателей при наличии лимфопролиферативного поражения ЛУ.

Также в нашем исследовании было зафиксировано пороговое значение минимальной скорости сдвиговой волны в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и метастатических изменений периферических ЛУ. Характеристики ROC-кривой для диагностики метастазов в поверхностных ЛУ: площадь под кривой – 0,666, p=0,005. Точка отсечения минимального значения скорости сдвиговой волны составила 2,00 м/с с чувствительностью 70,0%, специфичностью 59,3%, точностью 61,6%, прогностической ценностью положительного результата 87,7% и прогностической ценностью отрицательного

результата 32,3%. Выше данного порогового значения вероятность метастатического поражения больше.

Второй этап использования технологии ARFI включал применение режима Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI). Для оценки полученных эластограмм применялась шестиступенчатая классификация, предложенная Zhang F.et al. (2017) [120]. Первый эластотип с преобладанием эластичной структуры был зарегистрирован только у 8 пациентов (25,7%) из III группы, что достоверно чаще чем в I и II группах (p=0,00001 и p=0,0023 соответственно). Статистически значимые различия были также выявлены в частоте встречаемости второго эластотипа, характеризующегося эластичной структурой с единичными мелкими вкраплениями жестких участков: между I и III группами (p=0,0014); между II и III группами (p=0,00001). При лимфомах третий эластотип с более крупными жесткими зонами регистрировался чаще, чем при метастазах (p=0,00001). При лимфопролиферативном поражении периферических ЛУ частота выявления четвертого эластотипа с равным соотношением эластичных и жестких зон достоверно превышала таковую у пациентов с метастазами (p=0,00001) и с реактивной лимфаденопатией (p=0,0001). Наибольшее количество пациентов (13 пациентов, 43,3%) из II группы имели пятый эластотип с обширными жесткими участками, который в I группе выявлялся только у 16 (14,8 %) пациентов (p=0,0099), а в III группе данный эластотип вовсе не определялся (p=0,00001). Полностью жесткая структура (шестой эластотип) определялась исключительно при метастатической трансформации поверхностных ЛУ, что достоверно отличает данную группу пациентов из I и III групп (p=0,018 и p=0,012 соответственно).

Таким образом, согласно полученным данным, самой эластичной структурой обладали ЛУ с реактивными изменениями, а самой жесткой – ЛУ с метастазами эпителиальных опухолей.

В настоящий момент в зарубежной и отечественной литературе особое внимание уделяется использованию ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике метастатического поражения и реактивных

изменений поверхностных ЛУ, но в единичных работах все же есть упоминание об эластических свойствах ЛУ при лимфомах. Так в работе Zhang F.et al. [120] сравнивались средние значения скорости сдвиговой волны в 97 поверхностных ЛУ с метастатическими (38 ЛУ), лимфопролиферативными (36 ЛУ) и хроническими воспалительными (23 ЛУ) изменениями [120]. В ЛУ с метастатическими изменениями средняя скорость сдвиговой волны была значительно выше (2,90 м/с), чем при лимфопролиферативных (2,52 м/с) и воспалительных (2,15 м/с) изменениях [120]. При пороговом значении средней скорости сдвиговой волны 2,76 м/с между метастазами в ЛУ и гиперплазией ЛУ показатели чувствительности, специфичности, точности и AUC составили 57.89%, 86.96%, 68.85% и 0,752, соответственно [120]. При этом значения средней скорости сдвиговой волны в ЛУ с лимфопролиферативными и хроническими воспалительными изменениями достоверно не отличались, что не совпадает с нашим исследованием. Данные различия в результатах связаны с тем, что в нашем исследовании проведена тщательная оценка параметров у большего количества пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (n=108). Таким образом, полученные нами данные являются более достоверными ($p<0,05$).

В большинстве зарубежных источников ЛУ с лимфопролиферативными изменениями всегда включались в группу злокачественных поражений совместно с метастазами [70, 108]. К примеру, Zhang P. et al. провели метаанализ 9 работ, посвященных оценке возможностей точечной ультразвуковой эластографии с использованием ARFI технологии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений ЛУ, и включающий 1084 увеличенных ЛУ у 929 пациентов [121]. Общая чувствительность и специфичность ARFI технологии в выявлении злокачественных поражений поверхностных ЛУ составила 87,0% и 88,0% соответственно [121]. Пороговое значение средней скорости сдвиговой волны, выше которого увеличивался риск злокачественной природы ЛУ, варьировался от 1,9 м/с, в исследованиях Fujiwara T. et al. и Liu L.J. et al. до 4,645 м/с в работе Chen S.Q. et al. [50, 67, 81]. В выше описанном исследовании Chen S.Q.et al. было отмечено, что скорость сдвиговой

волны при метастатическом поражении ЛУ была значительно выше, чем при лимфомах (7,970 ± 0,639 и 6,148 ± 1,411 м/с, соответственно; p<0,001), с наиболее оптимальным пороговым значением скорости сдвиговой волны в 7,302 м/с (чувствительность – 88,5%, специфичность – 81,5%) [50]. Также Chen S.Q.et al. определили среднюю скорость сдвиговой волны для реактивной гиперплазии ЛУ, которая составила 2,513 ± 0,357 м/с [50]. Относительно невысокая информативность ультразвуковой эластографии в вышепредставленных исследованиях связана с неоднородностью исследуемых групп, характеризующихся не только включением лимфом и метастазов в единую группу, но и объединением различных неопухолевых поражений ЛУ (при туберкулезе, саркоидозе и воспалительных процессах) в группу доброкачественных изменений.

Прицельная дифференциальная диагностика метастатических и лимфопролиферативных изменений ЛУ с использованием точечной ультразвуковой эластографии была описана Chae S.Y.et al. в виде пилотного исследования, включающего 62 пораженных ЛУ (при лимфомах – 24; с метастатическими изменениями – 38) [48]. В данной работе было зафиксировано пороговое значение скорости сдвиговой волны в 1,915 м/с, больше которого вероятность выявления метастазов была выше, с точностью, чувствительностью и специфичностью 83,33%, 84,0% и 81,25%.

Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами большинства зарубежных публикаций, свидетельствующих о том, что ЛУ с лимфопролиферативными изменениями более жесткие, чем ЛУ с реактивными изменениями и более эластичные, чем метастазы. Однако, в нашей работе впервые в мире эластические свойства пораженных при лимфомах периферических ЛУ оценены у большей группы пациентов (n=108). Также нами были получены более высокие показатели информативности в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных, метастатических и реактивных изменений поверхностных ЛУ: чувствительность, специфичность и точность при эластографии сдвиговой волной составили 91,7%, 95,0% и 92,9% соответственно.

Таким образом, точечная ультразвуковая эластография, представленная технологией ARFI, продемонстрировала себя как высокоинформативный метод в дифференциальной диагностике различных состояний, вызывающих увеличение поверхностных ЛУ.

Впервые в России в режиме VTI нами проведена оценка отношения площади ЛУ в В-режиме к площади его серошкальной эластограммы с определением числового параметра «Area Ratio» для дифференциальной диагностики лимфопролиферативного и метастатического поражения периферических ЛУ. Были зафиксированы средние значения данного параметра для измененных ЛУ у пациентов I и II групп, которые составили 1,031±0,197 и 0,851±0,15, соответственно (p=0,000009). Значение параметра «Area Ratio» больше единицы свидетельствует о концентрации жесткой зоны только внутри ЛУ. В случае, если данный параметр ниже единицы, тогда жесткая патологическая ткань выходит за пределы ЛУ с поражением окружающих структур. Пороговое значение параметра «Area Ratio» оказалось равным 0,901, выше данного значения вероятность лимфопролиферативного поражения измененного поверхностного ЛУ увеличивалась. Чувствительность, специфичность и точность составили 80,6%, 70,0% и 78,8% соответственно. Выявленные различия подтверждают тот факт, что при лимфопролиферативном поражении, в большинстве случаев, не происходит разрушение капсулы ЛУ, а для метастазов характерно постепенное разрушение всех структур ЛУ с инвазией опухолевых клеток в перинодулярное пространство.

Мы обнаружили всего одну работу Che D.et al., посвященную изучению возможностей параметра «Area Ratio» в дифференциальной диагностике метастатического и доброкачественного поражения ЛУ шеи [49]. В данное исследование был включен 81 пациент с 81 измененными периферическими ЛУ (45 ЛУ с метастатическими и 36 ЛУ с доброкачественными изменениями). В отличие от нашего исследования параметр «Area Ratio» был определен как отношение площади контура ЛУ на эластограмме к площади контура ЛУ в В-режиме (в нашем исследовании, наоборот, В-режим/эластограмма). Средние

значения параметра «Area Ratio» для метастазов и доброкачественных процессов достоверно отличались и составили 1,39 ± 0,20 и 1,05 ± 0.15 ($p<0,001$) [49]. Чувствительность и специфичность оказались равными 91,1% и 83,3%, соответственно, при оптимальной точке отсечения 1,16, выше которой вероятность метастатического поражения увеличивалась [49]. Следовательно, полученное в нашей работе значение параметра «Area Ratio» схоже с результатами вышеописанного исследования Che D. et al.

КУУЗИ является современной ультразвуковой методикой, позволяющей оценить сосудистую архитектонику исследуемых образований, в частности измененных периферических ЛУ, посредством внутривенного введения внутрисосудистого контрастного вещества с последующей ультразвуковой оценкой процесса контрастирования в режиме реального времени. В нашем исследовании мы провели дифференциальную диагностику измененных ЛУ между 17 пациентами с лимфомами и 8 пациентами с метастазами эпителиальных опухолей с применением КУУЗИ. На первом этапе мы оценивали интенсивность контрастирования ЛУ по отношению к окружающим тканям (гипоконтрастирование, гиперконтрастирование; отсутствие контрастирования), а также однородность и локализацию контрастного усиления ЛУ (диффузное гомогенное; негомогенное с неконтрастируемыми участками; контрастирование только периферической зоны ЛУ; контрастирование в центральной зоне ЛУ). При оценке данных качественных характеристик было выявлено, что гипоконтрастирование более характерно для лимфопролиферативного поражения периферических ЛУ (82,4% - I группа; 50,0% - II группа). Данный факт не совпадает с результатами, представленными в одной из публикаций Nie J.et al., где для лимфом, как и для метастазов было характерно гиперконтрастирование ($p=0,808$) [87]. Стоит отметить, что в исследование Nie J. было включено 143 пациентов с поражением поверхностных ЛУ в области головы и шеи при лимфомах ($n=63$) и при метастазах эпителиальных опухолей ($n=80$). То есть, количество пациентов превышало таковое в нашем исследовании. Наличие

гиперконтрастирования в поверхностных ЛУ, пораженных при лимфомах, также было отмечено в исследовании Niu X.et al. у 67 (76,1%) из 88 пациентов [88].

По характеру контрастного усиления в пораженном ЛУ при лимфоме нами было отмечено диффузное гомогенное контрастирование (n=11, 64,7%), которое выявлялось при метастазах лишь в 25,0% случаев (n=2). Из этого следует, что данный качественный параметр КУУЗИ может служить дифференциально-диагностическим признаком. Аналогичная тенденция выявлена и в других зарубежных источниках, но количество исследуемых периферических ЛУ было больше, чем в нашем исследовании. [87, 88, 102, 117].

Для объективизации полученных данных мы построили кривые «время – интенсивность» и сравнили средние значения ее основных параметров (время до пика – TTP; пик интенсивности – PI; площадь под кривой – AUC) между I и II группами. Было зафиксировано, что параметр TTP имеет тенденцию к увеличению у больных лимфопролиферативными заболеваниями (p=0,066). Данные различия, вероятнее всего, связаны с более быстрым накоплением контраста в ЛУ за счет наличия хаотичных и разнокалиберных сосудов в его структуре при метастатической трансформации, возникших вследствие неоангиогенеза. В исследовании Nie J. et al. статистически значимыми количественными параметрами в дифференциальной диагностике лимфопролиферативного и метастатического поражения поверхностных ЛУ оказались PI (p= 0.0001) и AUC (p= 0.009), параметр TTP при лимфомах достоверно не отличался от такового при метастазах (p= 0.776) [87]. Таким образом, вышеописанные отличия наших результатов от данных международной литературы связаны с недостаточным количеством проведенных нами КУУЗИ измененных периферических ЛУ, а также с неоднородностью исследуемых групп. Также стоит указать, что на настоящий момент в России наше исследование является пилотным по применению качественных и количественных показателей КУУЗИ в прицельной дифференциальной диагностике лимфопролиферативного и метастатического поражения периферических ЛУ.

С целью определения места мультипараметрического ультразвукового исследования в алгоритме диагностики лимфопролиферативного поражения периферических ЛУ нами были проведена оценка показателей информативности ультразвуковых методик не только в отдельности, но и в совокупности. Информативность КУУЗИ не была оценена вследствие отсутствия достоверных различий между исследуемыми группами, а также в связи с тем, что контрастирование проводилось только после получения гистологически подтвержденного диагноза. Чувствительность, специфичность и точность в диагностике лимфопролиферативного поражения периферических ЛУ в В-режиме и при допплеровском картировании оказались равными 94,4%, 91,7% и 93,5%. Как было указано выше, ультразвуковая эластография показала себя как более специфичный метод (специфичность 95,0%) в диагностике данной нозологии, чем базовые ультразвуковые методики.

Наиболее высокими показателями информативности в диагностике лимфопролиферативных изменений периферических ЛУ оказалось мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включающее В-режим, допплеровское картирование, компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волной. Чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного результата и положительная ценность отрицательного результата данного сочетания ультразвуковых методик составила 97,2%, 91,7%, 95,2%, 95,5% и 94,8% соответственно. Для ПЭТ/КТ: чувствительность – 97,3%, специфичность – 100,0%, точность – 97,3%. Для РКТ и МРТ чувствительность, специфичность, точность составили: 93,0%, 100,0%, 94,6% и 87,5%, 100,0%, 92,9% соответственно. При применении КУУЗИ в совокупности с другими ультразвуковыми методиками отмечалось снижение специфичности до 87,5% и прогностической ценности положительного результата до 94,4 %, однако, чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата были на высоком уровне (100,0%). Таким образом, для повышения чувствительности КУУЗИ целесообразно включать в мультипараметрическое ультразвуковое исследование измененных периферических ЛУ в диагностике лимфом. Также

можно сделать вывод, что ультразвуковое исследование сопоставимо с другими методами лучевой диагностики в выявлении лимфопролиферативного поражения поверхностных ЛУ.

Другой задачей нашего исследования являлась оценка возможностей мультипараметрического ультразвукового исследования измененных при лимфомах периферических ЛУ в оценке эффективности лечения. Таким образом, у 108 первично обследованных пациентов из I группы была оценена динамика у 93 (86,1%), из которых 67 (72,0%) с диагнозом ЛХ и 26 (28,0%) – НХЛ. КУУЗИ в динамике проводилось у 15 (16,1%) пациентов. Полученные результаты в ходе ультразвукового исследования сравнивались с данными восьми РКТ, 70 ПЭТ/КТ, одного МРТ.

Контрольное исследование проводилось пациентам после второго или третьего цикла химиотерапии в рамках первой и второй линий терапии. Распределение пациентов в зависимости от достигнутого промежуточного эффекта от химиотерапии выглядело следующим образом: полная ремиссия n=16 (17,2%); частичная ремиссия n=47 (50,5%); стабилизация n=29 (31,2%); прогрессирование n=1 (1,1%). Из этого следует, что у 92 больных была зафиксирована положительная динамика в ходе подобранного лечения.

При ультразвуковом исследовании в В-режиме выявлено достоверное уменьшение количества множественных ЛУ в контрольной зоне ($p=0,00001$) за счет увеличения доли единичных ЛУ ($p=0,0002$) и групп менее пяти ЛУ ($p=0,004$). Также было отмечено достоверное увеличение частоты встречаемости отдельно расположенных измененных ЛУ ($p=0,014$) за счет исчезновения конгломератов ЛУ ($p=0,0015$) в контрольных периферических зонах. Форма измененных ЛУ также претерпела изменения: ЛУ, которые ранее обладали неправильной формой, стали принимать овальную конфигурацию ($p<0,05$). Ровные контуры измененных поверхностных ЛУ определялись достоверно чаще при контрольном исследовании в отличие от первоначального ($p=0,03$). В процессе химиотерапии отмечено достоверное уменьшение продольного и передне-заднего размеров измененных ЛУ ($p=0,0000001$ в обоих случаях). Достоверное уменьшение

размеров пораженных ЛУ в ходе химиотерапии было также зафикисировано в исследовании Xin L. et al. [115] (p= 0.0001).

При исследовании в режиме допплеровского картирования (ЦДК и ЭДК) после второго/третьего цикла химиотерапии отмечено достоверное снижение числа пациентов с гиперваскулярными ЛУ за счет увеличения доли бессосудистых ЛУ (p=0,00001 в обоих случаях). Также было выявлено статистически значимое сокращение числа пациентов с ЛУ, в которых ранее выявлялся диффузный характер кровотока (p=0,00001). Изменения сосудистой структуры периферического ЛУ после двух/трех циклов химиотерапии в виде снижения кровотока вызвано действием химиотерапевтических препаратов, которые уничтожают опухолевые клетки и уменьшают воспалительный компонент в пораженном ЛУ. Следовательно, при исчезновении вышеописанных патологических структур усиленная перфузия крови к данным участкам перестает быть необходимой.

При компрессионной ультразвуковой эластографии достоверных различий в частоте встречаемости различных типов эластограмм до лечения и в процессе химиотерапии выявлено не было. Однако, было отмечено незначительное увеличение числа пациентов, у которых зафиксировано смягчение структуры ЛУ в виде увеличения частоты встречаемости I и II эластотипов.

Оценка динамики средних, минимальных и максимальных значений скорости сдвиговой волны продемонстрировала статистические значимые различия. Наиболее достоверные изменения зафиксированы при оценке средних и максимальных показателях скорости сдвиговой волны (p=0,0000001). Также после двух/трех циклов химиотерапии достоверно реже встречался показатель X,XX м/с (p=0,00001), которой ранее выявлялся в ЛУ с чрезвычайно жесткой структурой.

Более подробная информация об изменениях жесткости пораженных ЛУ в процессе лечения была получена при помощи приложения VTI. Полученные изображения оценивались по шестиступенчатой шкале по Zhang F. et al. (2017) [120]. Снижение жесткости ЛУ проявлялось снижением частоты встречаемости четвертого и пятого этастотипов после двух/трех циклов химиотерапии

(p=0,00001 и p=0,0068 соответственно). При этом второй и третий эластотипы стали встречаться достоверно чаще (p=0,0022 и p=0,0001 соответственно).

В международной литературе использование ультразвуковой эластографии пораженных лимфатических узлов при ЛХ в качестве инструмента в оценке эффективности лечения обсуждалось в единичном исследовании Squillaci E.et al. [103]. В данном исследовании проводилась оценка эффективности лечения 30 больных рефрактерной ЛХ с использованием ультразвуковой эластографии пораженных периферических лимфатических узлов. Лечение данной группы больных включало 8 – 16 циклов внутривенного введения брентуксимаба ведотина на первый день каждого 21-дневного цикла в дозе 1,8 мг/кг в течение 120 (±15) минут. Оценка эффективности лечения проводилась после третьего цикла химиотерапии. После проведенного лечения пациенты были разделены на две группы: без эффекта – 16 (53,3%) пациентов, с положительной динамикой – 14 (46,7%) пациентов. Данные ультразвуковой эластографии сопоставлялись с данным ПЭТ/КТ. В результате было выявлено, что в группе с положительным ответом на лечение коэффициент жесткости был ниже, чем в группе пациентов с отсутствием эффекта от лечения – 0,49 и 0,65 соответственно. Также было выявлено увеличение жестких, по сравнению с окружающей клетчаткой, зон на эластограммах пациентов с положительным ответом на лечение. Данные исследования Squillaci E. сопоставимы с полученными нами результатами. В отечественной литературе применение ультразвуковой эластографии в оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических ЛУ в настоящее время не описывалось. Таким образом, на данный момент в Росси наше исследование является единственным.

Описанные изменения пораженных ЛУ связаны с их морфологическими изменениями в процессе лечения за счет уменьшения количества клеток микроокружения и специфических клеток Березовского-Штенберга и клеток Ходжкина, что приводит к уменьшению жесткости ЛУ.

Анализ динамики параметра «Area ratio» в процессе химиотерапии у больных лимфомами с поражением поверхностных ЛУ также не упоминался ни в

одном исследовании, как в зарубежных источниках, так и в отечественных. При оценке данного параметра, представляющего собой отношение площади измененного ЛУ к площади его серошкальной эластограммы, не было выявлено статистически значимых различий до лечения и на момент первого контрольного обследования в процессе химиотерапии (p=0,543). Из этого следует, что изменений окружающих пораженный ЛУ тканей не происходит.

Динамика качественных и количественных параметров КУУЗИ оценена у 15 (16,1%) из 93 пациентов, получавших лечение в формате химиотерапии. Статистически значимых различий в качественных характеристиках КУУЗИ измененных поверхностных ЛУ до лечения и в процессе химиотерапии выявлено не было. Однако, гиперконтрастирование измененного ЛУ не регистрировалось после двух/трех циклов химиотерапии. При обобщении полученных результатов качественного анализа КУУЗИ было установлено, что у 12 (80,0%) больных лимфомами интенсивность контрастирования измененных периферических ЛУ по отношению к окружающим не изменилась. Также характер контрастного усиления периферических ЛУ был без динамики у 11 (73,3%) больных. Несмотря на это, отмечены некоторые изменения качественных параметров КУУЗИ при их рассмотрении относительно общего промежуточного эффекта от лечения, установленного на основании результатов клинического обследования и других методов лучевой диагностики. Так, у трех (20,0%) пациентов с частичной ремиссией интенсивность контрастирования изменилась с гиперконтрастирования на гипоконтрастирование. У трех (20,0%) больных с частичной ремиссией и стабилизацией процесса была отмечена трансформация из негомогенного контрастирования с дефектами перфузии в диффузное гомогенное. Данные изменения связаны с исчезновением неконтрастируемых очагов распада в крупных ЛУ в процессе химиотерапии. Аналогичные изменения отмечались у одного (6,7%) больного со стабилизацией процесса: контрастное усиление центральной зоны сменилось на диффузное гомогенное контрастирование.

Для объективизации полученных данных была проведена сравнительная характеристика количественных параметров КУУЗИ (TTP, PI, AUC) до лечения и

после второго/третьего циклов химиотерапии. В результате было зарегистрировано достоверное изменения показателей TTP и PI в ходе лечения (p=0,0496 – для TTP; p=0,00047 – для PI). Вышеописанная динамика количественных параметров КУУЗИ свидетельствует о снижении кровотока, что совпадает с вышеописанными изменениями при допплеровском картировании.

В зарубежной литературе насчитываются лишь единичные исследования, посвященные применению КУУЗИ в оценке эффективности лечения больных лимфомами с поражением периферических ЛУ. К примеру, Xin et al. [115] провели КУУЗИ 43 больным лимфомой, с 43 измененными ЛУ до и после трех циклов химиотерапии, с поэтапным построением кривой интенсивность-время. В результате были выявлены статистически значимые различия пика интенсивности, как и в нашем исследовании, а также отмечена динамика параметра AUC до лечения и после первых трех циклов химиотерапии в группе пациентов с полным ответом (для PI и AUC – p=0.0001 в обоих случаях) [115]. Однако, в нашей работе достоверных различий AUC до лечения и в процессе лечения выявлено не было. Данные различия, вероятнее всего, связаны с небольшим количеством проведенных нами КУУЗИ периферических ЛУ, пораженных при лимфомах до лечения и в процессе химиотерапии.

Нами была проанализирована динамика всех ультразвуковых признаков в ходе химиотерапии. Положительной динамикой при В-режиме считалось уменьшение размеров, при допплеровском картировании – снижение кровотока, при эластографии – снижение жесткости измененного ЛУ (формирование более эластичной структуры). По данным ультразвукового исследования в В-режиме у 80 (86,0%) было выявлено уменьшение размеров контрольных ЛУ. Снижение кровотока наблюдалось у 70 (75,3%) больных лимфомами. Уменьшение количества сосудов в структуре измененных ЛУ чаще всего наблюдалось у больных ЛХ (n=54, 80,0%). При использовании ультразвуковой эластографии было выявлено снижение жесткости ЛУ у 62 (66,7%) пациентов.

С целью определения места мультипараметрического ультразвукового исследования в алгоритме оценки эффективности лечения больных лимфомами с

поражением периферических ЛУ была определена информативность данного метода в сравнении с другими модальностями лучевой диагностики (ПЭТ/КТ, РКТ или МРТ). В сравнении с вышепредставленными методами лучевой визуализации стандартная эхография, включающая В-режим и допплеровское картирование, в сочетании со всеми режимами ультразвуковой эластографии обладает сопоставимо высокими значениями показателей информативности (чувствительность 98,9%, специфичность 100,0%, точность 98,9%).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что мультипараметрическое ультразвуковое исследование измененных периферических ЛУ необходимо для дифференциальной диагностики заболеваний, приведших к возникновению данного симптома.

В настоящее время ультразвуковая эластография и другие новые ультразвуковые методики для оценки эффективности лечения больных лимфопролиферативными заболеваниями практически не применяются в связи с небольшим количеством проведенных исследований. Однако, наше исследование подтверждает, что мультипараметрическое ультразвуковое исследование позволяет в короткий срок и без негативного ионизирующего воздействия на пациента оценить эффективность выбранной схемы химиотерапии. Таким образом, ультразвуковое исследование на любом этапе лечения представляется перспективным, так как позволяет диагностировать структурные изменения пораженных лимфатических узлов даже после одного цикла химиотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Определены эластографические признаки, характерные для периферических лимфатических узлов (ЛУ) с лимфопролиферативными, метастатическими и реактивными изменениями. При компрессионной эластографии: при лимфомах в 58,3% случаев определяется III тип эластограммы (n=63); при метастазах – IV тип эластограммы; при реактивных изменениях – II тип эластограммы (60,0%, n=18). При использовании эластографии сдвиговой волной выявлено пороговое значения минимальной скорости сдвиговой волны – 2,00 м/с с чувствительностью 70,0%, специфичностью 59,3%, точностью 61,6%. При сравнении параметра «Area Ratio» между лимфомами и метастазами были выявлены достоверные различия (p=0,000009). Пороговое значение параметра «Area Ratio» оказалось равным 0,901, выше которого вероятность лимфопролиферативного поражения измененного поверхностного ЛУ увеличивалась, с чувствительностью 80,6%, специфичностью 70,0% и точностью 78,8%.

2. При количественном анализе ультразвукового исследования с контрастным усилением (КУУЗИ) при лимфомах отмечается более высокое значение параметра TTP (28,284±12,994 с), чем при метастазах (19,110±4,159 с), что свидетельствует о неоангиогенезе в ЛУ с метастатическими изменениями.

3. Информативность мультипараметрического ультразвукового исследования не уступает другим методам лучевой визуализации в постановке диагноза «лимфопролиферативное заболевание». Показатели информативности: для мультипараметрического ультразвукового исследования – чувствительность 95,4%, специфичность 91,7%, точность 94,0%; для РКТ - чувствительность 93,0%, специфичность 100,0%, точность 94,6%; для ПЭТ/КТ - чувствительность 97,3%, специфичность 100,0%, точность 97,3%; для МРТ - чувствительность 87,5%, специфичность 100,0%, точность 92,9%.

4. При оценке качественных и количественных параметров ультразвуковой эластографии периферических ЛУ с лимфопролиферативными изменениями в процессе химиотерапии при положительной динамике жесткость

снижается. При КУУЗИ выявлено достоверное увеличение параметра TTP с 26,9±11,7с до 35,6±12,8с (p= 0,0496) и достоверное снижение параметра PI с 8,5±4,9дБ до 4,3±2,8дБ (p=0,00047).

5. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование сопоставимо с другими методами лучевой диагностики в оценке эффективности лечения лимфом с поражением периферических лимфатических узлов. Ультразвуковая эластография в сочетании с В-режимом является высокоинформативной методикой оценки эффективности лечения лимфом с чувствительностью 98,9%, специфичностью 100,0% и точностью 98,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ультразвуковом исследовании поверхностных лимфатических узлов (ЛУ) необходимо проводить осмотр всех периферических зон. При выявлении множества измененных периферических ЛУ более чем в одной периферической зоне, а также при поражении поверхностных ЛУ в симметричных анатомических областях, следует предположить лимфопролиферативное заболевание.

2. Для получения достоверных данных при проведении ультразвуковой эластографии необходимо выбрать контрольный измененный поверхностный ЛУ, расположенный на расстоянии не менее 1,0 см от сосудистых структур.

3. При оценке эффективности лечения с использованием мультипараметрического ультразвукового исследования для контроля следует выбирать обследованный до лечения пораженный ЛУ.

4. Параметр «Area ratio» следует применять для дифференциальной диагностики лимфопролиферативного и метастатического поражения периферических ЛУ. Также данный параметр позволит оценить степень опухолевой инвазии перинодулярных тканей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – индекс васкуляризации;

КУУЗИ – ультразвуковое исследование с контрастным усилением;

ЛУ – лимфатический узел / лимфатические узлы;

ЛХ – лимфома Ходжкина;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

НХЛ – неходжкинская лимфома;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;

ПЭТ/КТ - позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией;

РКТ – рентгеновская компьютерная томография;

РФП – радиофармпрепарат;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

УЗКП – ультразвуковой контрастный препарат;

^{18}F-ФДГ – 18 – фтордезоксиглюкоза;

ARFI – технология Acoustic Force Radiation Impulse;

AS – восходящий наклон кривой время – интенсивность, ascendant slope;

AUC – площадь под ROC-кривой; площадь под кривой «время – интенсивность», Area under the curve;

BI – базовая интенсивность кривой время – интенсивность, base intensity;

DS – нисходящий наклон кривой время – интенсивность, descendent slope;

I – интенсивность кривой время – интенсивность, intensity;

PI – пик интенсивности кривой время – интенсивность, peak intensity;

SUV – стандартизированное накопление, standardized uptake value;

TIC – кривая время – интенсивность, time intensity curve;

TTP – время до пика интенсивности кривой время – интенсивность, time to peak;

VTI – приложение Virtual Touch™ Tissue Imaging;

VTQ – приложение Virtual Touch™ Tissue Quantification.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алымов, Ю.В. Новые возможности ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при раке слизистой оболочки полости рта / Ю.В. Алымов, В.Н. Шолохов, С.О. Подвязников и др. // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т.6, № 1. – С. 33–38.

2. Асланиди, И.П. Позитронно-эмиссионная томография: уточнение стадии болезни при злокачественных лимфомах / И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, И.В. Шурупова и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 119–129.

3. Асланиди, И.П. Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах / И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, Т.А. Катунина и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т.1, № 8. – С. 13–25.

4. Березина, О.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов фолатного цикла с риском развития агрессивных и индолентных лимфом / О.В. Березина, А.С. Вайнер, Т.И. Поспелова и др. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31, № 2. – С. 20–25.

5. Винокуров, А.А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин / А.А. Винокуров // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2013. - Т 6, № 3. – С. 258–273.

6. Волкова, С.А. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. – Нижний Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. — 400 с.

7. Глузман, Д.Ф. Классификация ВОЗ новообразований из зрелых Т-лимфоцитов, ЕК-клеток, гистиоцитов и дендритных клеток (пересмотр 2016 г.) / Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, Т.С. Иванивская и др. // Онкология. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 92–96.

8. Глузман, Д.Ф. Новое в классификации ВОЗ В-клеточных опухолей лимфоидной ткани (пересмотр 2016 г.) / Д.Ф. Глузман, Л. М. Скляренко, Т.С. Иванивская и др. // Онкология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 80–85.

9. Гудилина, Е.А. Возможности ультразвуковой томографии и допплерографии в диагностике новообразований грудной стенки, плевры, легких, средостения: дис. …канд. мед. наук: 14.00.14, 14.00.19 / Гудилина Елена Анатольевна. – М., 2003. – 148 с.

10. Демина, Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина / Е.А. Демина. – М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2018. – 72 с.

11. Демина, Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Демина Елена Андреевна. – М., 2006. – 230 с.

12. Жигулева, Л.Ю. Научно-организационные основы совершенствования качества медицинской помощи больным опухолевыми заболеваниями системы крови: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.21 / Жигулева Любовь Юрьевна. – СПб., 2016. – 436 с.

13. Ильин, Н.В. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина / Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова // Практическая онкология. – 2007. – Т. 2, № 8. – С. 96–101.

14. Камаева, О.В. Редкие локализации экстранодальных неходжинских лимфом: возможности ультразвуковой диагностики / О.В. Камаева, М.А. Чекалова, В.В. Брюзгин и др. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № 4. – С. 63–68.

15. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИО им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2019. – 250 с.

16. Ковалева, Е. В. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому / Е. В. Ковалева, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова и др. // Злокачественные опухоли. – 2018. – № 4. – С. 37–44.

17. Ковалева, Е.В. Оценка возможностей точечной ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и

реактивных изменений поверхностных лимфатических узлов. / Е.В. Ковалева, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова и др. // Онкогематология. – 2020. – Т.15, № 1. – С. 59–64.

18. Ковалева, Е.В. Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в подходе к предварительной промежуточной оценке эффективности лечения больных лимфомой Ходжкина / Е.В. Ковалева, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова и др. // Онкогематология. - 2019. – Т.14, № 4. С.40–46.

19. Колядина, И.В. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы / И.В. Колядина, Т.Ю. Данзанова, С.В. Хохлова и др. // Современная онкология. – 2020. – Т. 22. №1. – С. 22–28.

20. Косташ, О.В. Эластография сдвиговой волной в распознавания метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы / О.В. Косташ, Ю.В. Кабин, Н.А. Смехов и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 3. – С. 22 – 31.

21. Майорова, М. В. Комплексная ультразвуковая диагностика лимфомы: дис. … канд. мед. наук: 14.01.12, 14.01.13 / Майорова Мария Владимировна. – М., 2017. – 134 с.

22. Мамаев, Н.Н. Гематология: руководство для врачей / Н.Н. Мамаев. – 3-е изд., исправ. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2011. – 615 с.

23. Митьков, В.В. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной / В.В. Митьков, М.Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 2. – С. 94–108.

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

25. Плетнева, Л.В. Этиологические факторы возникновения злокачественных лимфом. Обзор литературы / Л.В. Плетнева // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 69 – 76.

26. Поддубная, И.В. Лечение индолентных неходжкинских лимфом / И.В. Поддубная // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 203–208.

27. Поддубная, И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология / И.В. Поддубная; под общ. ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – С. 724–771.

28. Поддубная, И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах / И.В. Поддубная // Современная онкология. – 2002. – № 1. – С. 6–10.

29. Поддубная, И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [Электронный ресурс] / И.В. Поддубная, В.Г. Савченко // rusoncohem.ru. – 2018. – 470 с. – Режим доступа: https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/

30. Савельева, Н.А. Ультразвуковая диагностика злокачественного поражения периферических лимфатических узлов / Н. А. Савельева // Практическая медицина. – Т. 3, № 79. – 2014. – С. 135–138.

31. Савельева, Н.А. Возможности мультипараметрической ультразвуковой диагностики с использованием компрессионной эластографии в выявлении метастатического поражения периферических лимфатических узлов / Н.А. Савельева, А.Л. Косова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 4. – С. 26–37.

32. Тютин, Л.А. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F-ФДГ в комплексной лучевой диагностике больных злокачественными лимфомами / Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, Н.В. Ильин, М.М. Ходжибекова, Ю.Н. Виноградова // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С.120–126.

33. Хоружик, С.А. Ранняя оценка и прогнозирование эффективности лечения злокачественных лимфом с помощью позитронной эмиссионной томографии и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии / С.А. Хоружик, Э.А. Жаврид, А.В. Карман // Онкологический журнал. – 2012. – Т. 6, № 3 (23). – С. 63–77.

34. Хоружик, С.А. Система стадирования лимфом: исторические аспекты и современное состояние / Э.А. Жаврид, Н.В. Сачивко // Онкологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 3 (31). – С. 66–72.

35. Чиссов, В.И. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов в онкологии / В.И. Чиссов, Е.Ю. Трофимова. – М.: ООО «СТРОМ», 2003. – 112 с.

36. Шахтарина, С.В. Злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина после лучевой терапии по радикальной программе и комбинированной химиолучевой терапии / С.В. Шахтарина, А.А. Даниленко, В.В. Павлов // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 246–51.

37. Ahuja, A. Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated? / A. Ahuja, M. Ying // Ultrasound Med Biol. – 2003. – №. 29. – P. 353–359.

38. Ahuja, A. Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes / A. Ahuja, M. Ying // Clin Radiol. – 2003. – №. 58. – P. 359–366.

39. Alam, F. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography / F. Alam, , K. Naito, J. Horiguchi, H. Fukuda, T. Tachikake, K. Ito // AJR Am J Roentgenol. – 2008. – № 191. – P. 604–610.

40. Alobthani, G. Value of 18F-FDG PET/CT in discrimination between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A study of 328 patients / G. Alobthani, V. Romanov, K. Isohashi et al. // Hell J Nucl Med. – 2018. – Vol. 21, № 1. – P.7–14.

41. Avivi, I. Strikingly high false positivity of surveillance FDG PET-CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era / I. Avivi, A. Zilberlicht, E.J. Dann et al. // Am J Hematol. – 2013. – № 88. P. 400–405.

42. Bayramoglu, Z. Diagnostic performances of superb microvascular imaging, shear wave elastography and shape index in pediatric lymph nodes categorization: a comparative study / Z. Bayramoglu, E. Caliskan, Z. Karakas et al. // BJR 125th anniversary. – 2018. – Vol. 91, Is. 1087: 20180129.

43. Białek, E.J. Mistakes in ultrasound diagnosis of superficial lymph nodes / E.J. Białek, W. Jakubowski // J Ultrason. – 2017. – № 17. – P. 59–65.

44. Blodgett, T.M. PET/CT: form and function / T.M. Blodgett, C.C. Meltzer, D.W. Townsend // Radiology. – 2007. – № 242. – P. 360–385.

45. Brepoels, L. PET scanning and prognosis in Hodgkin's lymphoma / L.Brepoels, S. Stroobants // Curr. Opin. Oncol. – 2008. – Vol. 5, № 20. – P. 509–516.

46. Cao, X. Potential application value of contrast-enhanced ultrasound in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer / X. Cao, J. Xue, B. Zhao // Ultrasound Med Biol. – 2012. – V. 38, № 12. – P. 2065–2071.

47. Cardesa-Salzmann, T.M. High microvessel density determines a poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus chemotherapy / T.M. Cardesa-Salzmann, L. Colomo, G. Gutierrez et al. // Haematologica. – 2011. – Vol. 96. – № 7. – P. 996–1001.

48. Chae, S.Y. Differentiating cervical metastatic lymphadenopathy and lymphoma by shear wave elastography / S.Y. Chae, H.N. Jung, I. Ryoo et al. // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 12396.

49. Che, D. Differentiation of Metastatic Cervical Lymph Nodes With Ultrasound Elastography by Virtual Touch Tissue Imaging / D. Che, X. Zhou, M.-L. Sun et al. // J Ultrasound Med. – 2015. – Vol. 34, № 1. 3:37-42

50. Chen, S. Noninvasive evaluation of benign and malignant superficial lymph nodes by virtual touch tissue quantification: a pilot Study / S. Chen, X. Lin, X. Chen et al. // J Ultrasound Med. – 2016. – № 35. P. 571–575.

51. Chenson, B.D. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification / B.D. Chenson, R.I. Fisher, S.F. Barrington et al. // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32, № 27. P. 3059–3068.

52. Cheson, D. Revised response criteria for malignant lymphoma / D. Cheson, B. Pfistner, M.E. Juweid et al. // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 5, № 25. - P. 579–586.

53. Choi, J.J. Role of sonographic elastography in the differential diagnosis of axillary lymph nodes in breast cancer / J.J. Choi, B.J. Kang, S.H. Kim et al. // J Ultrasound Med. – 2011. – № 30. – P. 429–436.

54. Choi, Y.J. Ultrasound elastography for evaluation of cervical lymph nodes / Y.J. Choi, J.H. Lee, J. Hwan et al. // Ultrasonography. – 2015. – № 34. – P. 157–164.

55. Choi, Y.J. Quantitative shear waveelasto graphy in the evaluation of metastatic cervical lymph nodes / Y.J. Choi, J.H. Lee, H.K. Lim et al. // Ultrasound Med. Biol. – 2013. - Vol. 39, № 6. – P. 935–940.

56. Claudon, M. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS / M. Claudon, C.F. Dietrich, B.I. Choi et al. // Ultraschall Med. – 2013. – № 34. – P. 11–29.

57. Cui, Q.L. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasonography and time-intensity curve in differential diagnosis of cervical metastatic and tuberculous lymph nodes / Q.L. Cui, S.S. Yin, Z.H. Fan et al. // J Ultrasound Med. – 2018. – Vol. 37, № 1. – P. 83–92.

58. Cui, X. W. Conventional ultrasound for lymph node evaluation, update 2013 / X. W. Cui, M. Hocke, C. Jenssen et al. // Z Gastroenterol. – 2014. № 52. – P. 212–221.

59. Cui, X.W. New ultrasound techniques for lymph node evaluation / X.W. Cui, C. Jenssen, A. Saftoiu et al. // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 30, № 19. – P. 4850–4860.

60. Delbeke, D. Expert opinions on positron emission tomography and computed tomography imaging in lymphoma / D. Delbeke, S. Stroobants, E. de Kerviler et al. // Oncologist. – 2009. Vol. 14, № 2. – P. 30–40.

61. Desmots, F. Shear wave elastography in head and neck lymph node assessment: image quality and diagnostic impact compared with B-mode and Doppler ultrasonography / F. Desmots, N. Fakhry, J. Mancini et al. // Ultrasound Med. Biol. – 2016. – Vol. 42, № 2. – P. 387–398.

62. Du, W. Contrast-enhanced ultrasound in the therapeutic assessment of diffuse large B-cell lymphoma: A case report / W. Du, W. Ling, X. Ma et al. // Oncol Lett. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 4593–4598.

63. Dudau, C. Can contrast-enhanced ultrasound distinguish malignant from reactive lymph nodes in patients with head and neck cancers? / C. Dudau, S. Hameed, D. Gibson et al. // Ultrasound in Medicine & Biology. – 2014. – Vol. 40, Is. 4. – P. 747–754.

64. Dudea, S.M. Differentiating benign from malignant superficial lymph nodes with sonoelastography / S.M. Dudea, C. Botar-Jid, D. Dumitriu et al. // Med Ultrason. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 132–139.

65. Dudea, S.M. Ultrasonography of superficial lymph nodes: benign vs. malignant / S.M. Dudea, M. Lenghel, C. Botar-Jid et al. // Med Ultrason. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 294-306.

66. Fodor, D. The utility of elastography and CEUS for the differentiation between benign and malignant cervical lymphadenopaty. Three cases report / D. Fodor, I. Pascu, S. Pop et al. // Med Ultrason. – 2013. – Vol. 15. № 1. – P. 63–66.

67. Fujiwara, T. Acoustic radiation force impulse imaging for reactive and malignant/metastatic cervical lymph nodes / T. Fujiwara, J. Tomokuni, K. Iwanaga et al. // Ultrasound Med. Biol. – 2013. Vol. 39, №. 7. – P. 1178–1183.

68. Furukawa, M.K. Clinical application of real-time tissue elastography to head and neck cancer – evaluation of cervical lymph node metastasis with realtime tissue elastography (In Japanese). / M.K. Furukawa, A. Kubota, H. Hanamura et al. // Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. – 2007. – Vol. 110, №. 7. – P. 503 – 505.

69. Ghajarzadeh, M. Sono-elastography for differentiating benign and malignant cervical lymph nodes: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Ghajarzadeh, M. Mohammadifar, K. Azarkhish et al. // Int J Prev Med. – 2014. – № 5. – P. 1521–1528

70. Helman, J. The role of ultrasound and shear-wave elastography in evaluation of cervical lymph nodes / J. Helman, Z. SedláIková, T. Fürst et al. //

Hindawi. BioMed Research International. – 2019. – Vol. 2019, Article ID 4318251. – 6 p.

71. Jayapal, N. Differentiation between benign and metastatic cervical lymph nodes using ultrasound / N. Jayapal, S.K.M Ram, V.S. Murthy et al. // J Pharm Bioallied Sci. – 2019. Vol. 11, Suppl. 2. – P.S338- S346.

72. Jiang, W. Value of contrast-enhanced ultrasound combined with elastography in evaluating cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma / W. Jiang, H.-Y. Wei, H.-Y. Zhang et al. // World J Clin Cases. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 49-57.

73. Jin, Y. The perfusion pattern of lymphadenopathy in contrast-enhanced ultrasonography under different reference conditions / Y. Jin, Y.L. Peng, L. Qiu et al. // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2014. – Vol. 6, № 45. – P. 1005-1009.

74. Khanna, R. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy / R. Khanna, A.D. Sharma, S. Khanna et al. // World J. Surg. Oncol. – 2011. – № 9. – P. 29 – 32.

75. King, A.D. Necrosis in metastatic neck nodes: diagnostic accuracy of CT, MR imaging, and US / A.D. King, G.M. Tse, A.T. Ahuja et al. // Radiology. – 2004. – №. 230. – P. 720–726.

76. Kwee, T.C. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review / T.C. Kwee, R.M. Kwee, R.A. Nievelstein // Blood. – 2008. № 111. – P. 504–16.

77. Kwee, T.C. Evolving importance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in lymphoma / T.C. Kwee, S. Basu, A. Drew // PET Clinics. – 2012. – Vol. 1, № 7. – P. 1–138.

78. La Fougère, C. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin’s disease and non-Hodgkin’s lymphoma / C. La Fougère, W. Hundt, N. Bröckel et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2006. – Vol. 12, № 33. – P. 1417–1425.

79. Łasecki, M. Modified sonoelastographic scale score for lymph node assessment in lymphoma – a preliminary report / M. Łasecki, C. Olchowy, D. Sokołowska-Dąbek et al. // J Ultrason. – 2015. – № 15. – P. 45–55.

80. Lenghel, L.M. The value of a new score for sonoelastographic differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes / L.M. Lenghel, S.D. Bolboaca, C. Botar-Jid et al. // Med Ultrason. – 2012. – № 14. – P. 271–277.

81. Liu, L.J. Value of virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse elastography in differential diagnosis of cervical lymph nodes / L.J. Liu, X.H. Xu, Y.G. Yang et al. // J Clin Ultrasound in Med. – 2015. – № 17. – P. 379–381.

82. Lyshchik, A. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography—initial experience / A. Lyshchik, T. Higashi, R. Asato et al. // Radiology. – 2007. – Vol. 243, № 1. – P. 258–267.

83. Meng, W. Initial experience of acoustic radiation force impulse ultrasound imaging of cervical lymph nodes / W. Meng, P. Xing, Q. Chen et al. // Eur. J. Radiol. – 2013. – Vol. 82, № 10. – P. 1788–1792.

84. Na, D.G. Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: usefulness of color Doppler sonography / D.G. Na, H.K. Lim, H.S. Byun et al. // Am J Roentgenol. – 1997. – № 168. – P. 1311–1316.

85. Nakase, K. Contrast-enhanced ultrasound examination of lymph nodes in different types of lymphoma / K. Nakase, K. Yamamoto, A. Hiasa et al. // Cancer Detect Prev. – 2006. – № 30. – P. 188–191.

86. Newman, J.S. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT / J.S. Newman, J.R. Francis, M.S. Kaminski et al. // Radiology. – 1994. – № 190. – P. 111—116.

87. Nie, J. The Value of CEUS in distinguishing cancerous lymph nodes from the primary lymphoma of the head and neck / J. Nie, W. Ling, Q. Yang et al. // Front. Oncol. – 2020. – № 10. – P. 473.

88. Niu, X. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in lymphoma / X. Niu, W. Jiang, X. Zhang et al. // Med Sci Monit. – 2018. – № 24. – P. 5558–5565.

89. Nogami, M. Diagnostic performance of CT, PET, side-by-side, and fused image interpretations for restaging of non-Hodgkin lymphoma / M. Nogami, Y. Nakamoto, S. Sakamoto et al. // Ann. Nucl. Med. – 2007. – № 21. – P. 189–196.

90. Okumuş, Ö. Ultrasonographic appearances of cervical lymph nodes in healthy turkish adults subpopulation: preliminary study / Ö. Okumuş, M. Dönmez, F.N. Pekiner // The Open Dentistry Journal. – 2017. – № 11. – P. 404–412.

91. Olteanu, H. Lymph nodes / H. Olteanu, A.M. Harrington, S.H. Kroft. – New York: Demos Medical Publishing LLC, 2013. – 245 p.

92. Ouyang, Q. Detecting metastasis of lymph nodes and predicting aggressiveness in patients with breast carcinomas / Q. Ouyang, L. Chen, H. Zhao et al. // J Ultrasound Med. – 2010. – № 29. – P. 343–352.

93. Pelosi, E. Role of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non-Hodgkin lymphoma / E. Pelosi, P. Pregno, D. Penna et al. // La radiologia medica. – 2008. – Vol. 113, № 4. – P. 578–590.

94. Peng, C. Can quantitative contrast-enhanced ultrasonography predict cervical tumor response to neoadjuvant chemotherapy? / C. Peng, L.Z. Liu, W. Zheng et al. // Eur J Radiology. – 2016. – V. 85, № 11. – P. 2111–2118.

95. Querellou, S. FDG PET-CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin’ s lymphoma and Hodgkin’s disease / S. Querellou, F. Valette, C. Bodet-Milin et al. // Ann Hematol. – 2006. – № 85. – P. 759–767

96. Rubaltelli, L. Potential use of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the detection of metastatic superficial lymph nodes in melanoma patients / L. Rubaltelli, V. Beltrame, E. Scagliori et al. // Ultraschall in Med. – 2014. – № 35. – P. 67–71.

97. Rubaltelli, L. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing lymph nodes with focal cortical thickening in patients with cutaneous melanoma / L. Rubaltelli, V. Beltrame, A. Tregnaghi et al. // AJR Am J Roentgenol. – 2011. – № 196. – P. 8–12.

98. Rubaltelli, L. Evaluation of lymph node perfusion using continuous mode harmonic ultrasonography with a second-generation contrast agent / L. Rubaltelli, Y. Khadivi, A. Tregnaghi et al. // J Ultrasound Med. – 2004. – Vol. 23, № 6. – P. 829–836.

99. Săftoiu, A. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of elastography in non-hepatic applications: update 2018 / A. Săftoiu, O.H. Gilja, P.S. Sidhu et al. // Ultraschall in Med. – 2019. – № 40. – P. 425–453.

100. Shipp, M.A. (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma / M.A. Shipp, D.P. Harrington, J.R. Anderson et al. (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project) // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329, № 14. – P. 987–994.

101. Sidhu, P.S. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version) / P.S. Sidhu, V. Cantisani, C.F. Dietrich et al. // Ultraschall in Med. – 2018. – № 39. – P. e2–e44.

102. Slaisova, R. Contrast-enhanced ultrasonography compared to gray-scale and power doppler in the diagnosis of peripheral lymphadenopathy / R. Slaisova, K. Benda, J. Jarkovsky et al. // Eur J Radiol. – 2013. – Vol. 82, № 4. – P. 693–698.

103. Squillaci, E. Real-time ultrasound elastography for assessment of response to brentuximab vedotin treatment in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma / E. Squillaci, M. Antonicoli, G. Manenti et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2016. – Vol. 8, № 20. – P. 1628–1635.

104. Swerdlow, S.H. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S.H. Swerdlow, E. Campo, S. A. Pileri et al. // Blood. – 2016. – Vol. 20, № 127. – P. 2375–2390.

105. Stramare, R. The role of contrast-enhanced gray-scale ultrasonography in the differential diagnosis of superficial lymph nodes / R. Stramare, E. Scagliori, M. Mannucci et al. // Ultrasound Q. – 2010. – Vol. 26, № 1. – P. 45–51.

106. Stumpe, K.D. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography / K.D. Stumpe, M. Urbinelli, H.C. Steinert et al. // Eur J Nuclear Med. – 1998. – № 25. – P. 721–728.

107. Sumi, M. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck / M. Sumi, M. Ohki, T. Nakamura // Am J Roentgenol. – 2001. – № 176. – P. 1019–1024.

108. Teng, D.-K. Value of ultrasound elastography in assessment of enlarged cervical lymph nodes / D.-K. Teng, H. Wang, Y.-Q. Lin et al. // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2012. – № 13. – P. 2081-2085.

109. Thill, R. Comparison of findings with 18-FDG PET and CT in pretherapeutic staging of malignant lymphoma / R. Thill, J. Neuerburg, U. Fabry et al. // Nuklear-medizin. – 1997. – № 36. – P. 234–239.

110. Torre, L.A. Global cancer statistics. 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel et al. // Cancer J Clin. – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 87–108.

111. Ueda, N. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluation of the therapeutic effect of chemotherapy for patients with liver metastases / N. Ueda, H. Nagira, N. Sannomiya et al. // Yonago Acta Med. – 2016. – Vol. 59, № 4. – P. 255–261.

112. Vassallo, P. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high resolution US / P. Vassallo, K. Wernecke, N. Roos et al. // Radiology. – 1992. – № 183. – P. 215–220.

113. Vermoolen, M.A. Magnetic resonance imaging of malignant lymphoma / M.A. Vermoolen, M.J. Kersten, R. Fijnheer // Expert Reviews Hematology. – 2011. – Vol. 2, № 4. – P. 161–71.

114. Vinicombe, S. Computerized tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma / S. Vinicombe, R.H. Reznek // Eur. J. Nucl.Med. – 2003. – Vol. 1, № 30. – P. 42–55.

115. Xin, L. Parameters for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of enlarged superficial lymph nodes for the evaluation of therapeutic response in lymphoma: a preliminary study / L. Xin, Z. Yan, X. Zhang et al. // Med. Sci. Monit. – 2017. – № 23. – P. 5430–5438.

116. Yang, W.T. Benign and malignant breast masses and axillary nodes: evaluation with echo-enhanced color power Doppler US / W.T. Yang, C. Metreweli, P.K. Lam et al. // Radiology. – 2001. – № 220. – P. 795–802.

117. Yin, S.S. Diagnostic Value of Arrival Time Parametric Imaging Using Contrast-Enhanced Ultrasonography in Superficial Enlarged Lymph Nodes / S.S. Yin, Q.L. Cui, Z.H. Fan et al. // J Ultrasound Med. – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 1287–1298.

118. Ying, L. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant superficial lymph nodes: a meta-analysis / L. Ying, Y. Hou, H.M. Zheng et al. // Eur J Radiol. – 2012. – № 81. – P. 2576–2584.

119. Yu, M. Clinical application of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of superficial lymphadenopathy / M. Yu, Q. Liu, H.P. Song et al. // J Ultrasound Med. – 2010. – № 29. – P. 735–740.

120. Zhang, F. Diagnostic value of acoustic radiation force impulse imaging for assessing superficial lymph nodes. A diagnostic accuracy study / F. Zhang, X. Zhao, X. Ji et al. // Medicine. – 2017. – № 96. – P. 43–49.

121. Zhang, P. Acoustic radiation force impulse imaging for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: a systematic review and meta-analysis / P. Zhang, L. Zhang, S. Zheng et al. // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0166716.

122. Zhang, Y. The value of ultrasound elastography in differential diagnosis of superficial lymph nodes / Y. Zhang, Q. Lv, Y. Yin et al. // Frontiers of Medicine in China. – 2009. – № 3. – P. 368–374.