

*На правах рукописи*

**АЛЕКСЕЕВ СЕРГЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФОМ  
НА ОСНОВАНИИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**ТРОЯН Владимир Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**ДЕРГИЛЁВ Александр Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики, заведующий кафедрой

**ДОЛГУШИН Михаил Борисович** – доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико – биологического агентства, отдел рентгенологических и радионуклидных методов диагностики, руководитель отдела, отделение рентгенологических и радионуклидных методов диагностики, заведующий отделением, врач-рентгенолог

**ХОДЖИБЕКОВА Малика Маратовна** – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал, отделение радионуклидной терапии и диагностики, врач – радиолог.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « 03 » июня 2026 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.08, созданного на базе ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, стр. 7. (помещение кафедры истории медицины).

Почтовый адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10, стр. 2) и на сайте <https://dissov.msmsu-portal.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.016.08,  
кандидат медицинских наук, доцент

**ХОХЛОВА Татьяна Юрьевна**

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.**

Лимфопролиферативные заболевания составляют приблизительно 5–6% от всех злокачественных опухолей. При этом наибольшую часть (более двух третей) представляют неходжкинские лимфомы (НХЛ), а остальную часть занимает лимфома Ходжкина (ЛХЛ). Лимфомы включают в себя биологически гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний с переменным клиническим течением и прогнозом. Одним из основных факторов, влияющих на последующие выбор тактики лечения и прогноз болезни, является объективное стадирование заболевания с помощью лучевой диагностики. Кроме этого, методики лучевой диагностики являются неотъемлемой частью планирования лучевой терапии и мониторинга оценки ответа на лечение.

Для стадирования болезни активно используются разные методы лучевой диагностики, такие как компьютерная томография (КТ) или позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерная томографией, при которой используется [18F]-фтор-2-дезоксиглюкоза (ПЭТ/КТ с ФДГ), из двух этих методик наибольшую популярность приобрела ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ из-за своей эффективности. Как и любой из известных и применяемых специалистами лучевой диагностики методов, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ также имеет ряд преимуществ и недостатков. Метод ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является методом выбора для первичного стадирования большинства лимфом. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ имеет высокую по сравнению с КТ чувствительность в обнаружении очагов болезни в небольших или нормальных по размеру лимфоузлах или при наличии экстранодального поражения в визуально неизмененных тканях, показывает более высокую чувствительность в обнаружении экстранодальных очагов поражения, чаще всего это селезенка и костный мозг.

При использовании ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у пациентов с ЛХ приблизительно в 25% , происходит изменение стадии болезни, что влечет за собой изменение режима терапии. Метод имеет высокую отрицательную прогностическую ценность (ОПЦ) (ОПЦ > 95%) при выявлении поражения костного мозга у пациентов с ЛХ [189], и это является основанием к тому, что биопсия костного мозга у таких пациентов зачастую не является абсолютно необходимой.

Метод применяется при ранней терапевтической оценке ЛХ, проводимой в процессе лечения, после 2–3 первых циклов химиотерапии. Такие пациенты с подтвержденным на промежуточном ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ полным ответом на лечение могут продолжать получать ту же терапию или перейти на менее агрессивную. С другой стороны, пациенты, у которых

не наблюдается ответа на лечение, могут быть подвергнуты обоснованной эскалации лечения. Доказано, что промежуточная ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ показывает высокую ОПЦ для окончательного ответа на лечение и для увеличения периода безрецидивной выживаемости [130].

Метод имеет высокую диагностическую точность в оценке остаточной ткани и может различать ПЭТ-отрицательную фиброзную или некротическую ткань и ПЭТ-положительную активную остаточную болезнь. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ рекомендуется для оценки ответа на лечение лимфом, точность в оценке ответа на лечение возросла за счет начала использования применения конкретных объективных критериев, таких как 5-балльная ПЭТ-шкала. Так же хотелось бы отдельно отметить 3 балла по ПЭТ-шкале и их прогноз. В части исследований пациенты с 1,2 и 3 баллами по ПЭТ-шкале после полного завершения лечения показывают почти одинаковую трехлетнюю БРВ – 91,9% и 91,5% , соответственно, по сравнению с пациентами с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале, у которых БРВ составила 80,4% . В то время как пациенты с 3 баллами по ПЭТ-шкале при промежуточной ПЭТ/КТ, имеющие до начала лечения В-симптомы и высокие значения скорости оседания эритроцитов, после лечения показывают значительно худшую трехлетнюю БРВ — около 60%. Другие работы сообщают о том, что несмотря на то, что пациенты с 4 баллами по ПЭТ-шкале после ответа на лечение демонстрируют более высокий риск прогрессирования по сравнению с 3 баллами, статистически значимого различия в периодах наступления прогрессирования у пациентов с 3 баллами и 4 баллами не было достигнуто.

Кроме того, была предложена прогностическая модель риска для пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале, основанная на комплексном применении ПЭТ-шкалы и международного прогностического индекса (МПИ) «NCCN» — *National Comprehensive Cancer Network*. Основываясь на этих результатах, разработана упрощенная модель риска — группа низкого риска, включающая низкий или промежуточный уровень МПИ «NCCN» и 3 балла по ПЭТ-шкале, и группа высокого риска, включающая высокий или высокий средний уровень МПИ «NCCN» и 3 баллами по ПЭТ-шкале.

Интерпретация метаболических результатов с 3 баллами ПЭТ-шкалы с целью выявления раннего прогрессирования заболевания является своеобразным толчком к поиску решения данного вопроса касательно дополнительной оценки данного результата в прогнозе болезни у таких пациентов.

Нельзя обойти стороной и другие также важные недостатки метода, такие как лучевая нагрузка на пациентов, получаемая во время исследования, и радиоактивная доза облучения от внутривенного введения радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП), особенно это касается детей и подростков. Результаты исследований показали, что

избыточная лучевая нагрузка у пациентов детского и подросткового возраста может приводить к повышенному риску развития других злокачественных заболеваний в течение жизни.

Также хотелось бы отметить ограниченную доступность и распространенность метода и его экономическую составляющую.

В настоящее время в России в городах с населением более 500 тысяч человек размещены порядка 60 ПЭТ-центров. Примерно 30 из них находятся в Москве, Санкт-Петербурге, Московской и Ленинградской областях, население которых суммарно составляет около 25 млн человек. По данным экспертов, подсчитано, что менее 20% населения нашей страны обеспечены одним ПЭТ-центром на 1 млн человек, а в остальных регионах (около 129 млн человек) оснащение составляет всего один центр на 4 млн населения. По данным Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС), в территориальной программе госгарантий 37 регионов на 2024 год не были установлены амбулаторные тарифы на проведение диагностических ПЭТ/КТ-исследований. В частности, тарифы на оплату таких исследований отсутствовали в Смоленской, Калининградской, Мурманской, Иркутской, Омской, Вологодской, Волгоградской и Нижегородской областях, Забайкальском крае, республиках Крым, Карелия, Коми, Тыва, Марий Эл, Дагестане, Ингушетии.

Для проведения исследования пациенты вынуждены обращаться в учреждения других городов, располагающих аппаратами ПЭТ/КТ.

Именно по этим причинам актуальным является поиск и внедрение в рутинную практику альтернативного метода лучевой диагностики, лишенного недостатков и обладающего достоинствами ПЭТ/КТ с ФДГ. Таким методом может стать диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ МРТ).

ДВ МРТ — метод магнитно-резонансной томографии, основанный на выявлении и оценке движения молекул воды. Движение молекул воды в биологических тканях происходит во внутриклеточном, внеклеточном пространстве и трансмембранно [190]. В биологических тканях диффузия не является случайной, поскольку ткани структурированы и формируют так называемые отсеки. Клеточные мембраны, сосудистые структуры, аксональные цилиндры лимитируют (ограничивают) диффузию. Кроме того, химическое взаимодействие молекул воды и макромолекул влияет на процесс диффузии.

При наличии у пациента лимфопролиферативного заболевания броуновское движение молекул воды в опухолевой ткани ограничено из-за большого количества опухолевых клеток, что по сравнению с неизменными тканями, приводит к повышению интенсивности сигнала от нее на изображениях ДВ МРТ. Используя этот принцип, ДВ МРТ

может обнаруживать изменения, связанные с опухолевым процессом, которые не ограничиваются анатомической информацией, например вовлечение костного мозга в заболевание.

За последнее десятилетие было проведено множество исследований, в которых сравнивались ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у пациентов с лимфомами с использованием различных подходов. В исследованиях, посвященных исключительно первичной диагностике лимфомы, эти два метода обычно сравниваются с учетом точности каждого метода для выявления как отдельных очагов на основе непосредственного подсчета их количества, так и с учетом итоговой оценки стадии, независимо от количества очагов, выявленных по отдельности каждым методом.

Озабоченность по поводу радиационного облучения молодых пациентов с потенциальной большой ожидаемой продолжительностью безрецидивного периода или общей выживаемости привела к тому, что некоторые авторы поддерживают идею использования ДВ МРТ для мониторинга заболевания в условиях полной ремиссии. Также было обнаружено, что ДВ МРТ является полезным инструментом для наблюдения за вялотекущим течением болезни, поскольку многие из таких пациентов активно не лечатся, при этом могут наблюдаться годами. Кроме того, существуют примеры, которые продемонстрировали надежность ДВ МРТ для определения оценки ответа на лечение лимфом, тем самым подтвердив высказывания о том, что ДВ МРТ может быть полезна для активного наблюдения больных с лимфопролиферативными заболеваниями, поскольку позволяет выявить признаки потенциального прогрессирования болезни, которое затем может быть подтверждено другими методами лучевой диагностики, включая ПЭТ/КТ ФДГ. Директива 2013/59 Европейского союза утверждает, что, если метод визуализации без рентгеновского или радиационного излучения позволяет получить те же диагностические результаты, его следует использовать. Это поможет снизить риск развития злокачественных заболеваний в будущем.

Несмотря на имеющиеся известные данные об эффективности метода ДВ МРТ у пациентов с лимфомами при стадировании заболевания и оценке ответа на лечение, остается нерешенным вопрос о применении ДВ МРТ как альтернативного, так как данный метод не входит ни в международные, ни в отечественные клинические рекомендации по лимфопролиферативным заболеваниям, что представляет собой огромный интерес и потенциал для изучения данного вопроса.

**Цель исследования** — совершенствование лучевой диагностики лимфопролиферативных заболеваний.

**Задачи исследования:**

1. Изучить состояние вопроса лучевой диагностики лимфопролиферативных заболеваний касательно использования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ.

2. Измерить объем опухолевой массы, максимальный уровень поглощения РФЛП и их изменение в динамике, сравнить вычисленные параметры и найти значимые различия, найти взаимосвязи между длительностью периода БРВ и значениями измеренных величин и оценить их прогностическое влияние у пациентов с лимфомами, имеющими после лечения показатель 3 балла по ПЭТ-шкале с разными периодами безрецидивной выживаемости (БРВ).

3. На основании полученных данных о статистически значимых различиях, результатах анализа взаимосвязи и оценке прогностического влияния создать принципиально новый метаболический прогностический индекс для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

4. Измерить значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) у пациентов с разными группами пораженных лимфоузлов, разными типами лимфопролиферативных заболеваний и их стадиями, сравнить вычисленные параметры, найти возможные значимые различия, найти взаимосвязи между значениями ИКД, размером пораженных лимфоузлов и уровнем поглощения РФЛП, определить диагностическую эффективность метода ДВ МРТ у пациентов с лимфомами до и после лечения.

5. На основании полученных данных о диагностической эффективности создать принципиально новый диагностический алгоритм выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

#### **Научная новизна исследования.**

Доказано, что объем опухолевой массы, максимальный уровень поглощения РФЛП и их изменение в динамике имеют прогностическое значение у пациентов с лимфомами, имеющими после лечения показатель 3 балла по ПЭТ-шкале с разными периодами безрецидивной выживаемости (БРВ) (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024624724 № 2024624523: заявл. 18.10.2024 : опубл. 30.10.2024 / С. А. Алексеев. – EDN WRHDCB.).

Впервые на основании сформированных и выполненных задач диссертационного исследования создан принципиально новый метаболический прогностический индекс для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

Установлено, что по результатам ДВ МРТ, значение ИКД не может использоваться как самостоятельный критерий поражения лимфоузлов у пациентов с ходжкинской и неходжкинской лимфомами.

Показано, что по результатам ДВ МРТ, значение ИКД не может использоваться как дополнительный критерий дифференциальной диагностики разных типов неходжкинских лимфом, а также разных стадий болезни при оценке распространенности лимфопролиферативного заболевания.

Доказано, что при сравнении с ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ, метод ДВ МРТ имеет высокую диагностическую эффективность у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями как при первичной оценке распространенности заболевания, так и при оценке ответа на лечение, в частности у пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024624603: № 2024624420 : заявл. 14.10.2024 : опубл. 21.10.2024 / С. А. Алексеев. – EDN LNQKBQ.).

Впервые на основании сформированных и выполненных задач диссертационного исследования создан и запатентован принципиально новый диагностический алгоритм выполнения лучевых исследований — ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (Патент № 147025: заявл. 20.10.2024 : опубл. 14.04.2025 / С. А. Алексеев. – EDN WRPNUW.).

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Созданный метаболический прогностический индекс для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале, позволит разделить пациентов на две категории, больные с более длительным периодом безрецидивной выживаемости и с менее длительным периодом безрецидивной выживаемости, что в свою очередь повлияет на тактику ведения и наблюдения за пациентами.

Созданный диагностический алгоритм выполнения лучевых исследований — ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями позволит внедрить в рутинную практику ДВ МРТ у пациентов с полным ответом на лечение с целью контроля и выявления прогрессирования заболевания. При этом напрямую повлияв на сокращение количества процедур ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ без потери диагностической точности, тем самым снизив общую лучевую нагрузку на пациентов с лимфомами и, безусловно, оказав положительный экономический эффект от снижения стоимости применения диагностических методов при ведении пациентов с лимфомами.

Разработанные метаболический прогностический индекс и диагностический алгоритм позволят врачам-гематологам и специалистам лучевой диагностики на этапах оказания помощи, при поступлении пациентов с впервые выявленными лимфомами, а также с лимфомами уже после проведенного лечения, своевременно обследовать больных в условиях отделений лучевой диагностики, без наличия специализированных радиологических центров или отделений, в которых имеется ПЭТ/КТ, и, как следствие, окажет положительный социальный и экономический эффект.

Созданные электронные ресурсы в виде базы данных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и результатами методов лучевой диагностики, таких как ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, доступны в открытом доступе с целью изучения и возможного использования в качестве дополнительного исследовательского материала для научных соисканий.

#### **Методология и методы диссертационного исследования.**

Диссертационная работа представляет собой многоэтапный проект.

Первый этап – поиск, анализ имеющихся источников доступной отечественной и зарубежной литературы, главной целью которых является изучение вопросов касательно использования методов лучевой диагностики при лимфопролиферативных заболеваниях. Всего было изучено 213 литературных источника, среди них 83 отечественных и 132 зарубежных.

Вторым этапом исследования является ретроспективный анализ результатов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ пациентов, у которых после проведенного лечения и проведения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ был получен результат — 3 балла по ПЭТ-шкале. У данной категории пациентов были вычислены и оценены объем опухолевой массы и уровень накопления РФЛП с целью оценки их влияния на течение и прогноз заболевания. Результатом второго этапа является создание метаболического прогностического индекса для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

Третий этап — проспективный, в ходе которого пациентам до и после проведенного лечения параллельно с ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ проведена ДВ МРТ. Главной целью данного этапа были сравнение и оценка диагностической точности метода ДВ МРТ, создание диагностического алгоритма ведения пациентов с внедрением и рутинным использованием ДВ МРТ у пациентов с полным метаболическим ответом на лечение.

Четвертый и заключительный этап — статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, подготовка публикаций, публичных выступлений с целью ознакомления с результатами работы и написание диссертации.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. У пациентов с лимфомами, имеющими после лечения показатель 3 балла по ПЭТ-шкале, выявлены взаимосвязи между длительностью периода БРВ и значениями измеренных величин – объем опухолевой массы и максимальный уровень поглощения РФЛП, при этом они оказывают прогностическое влияние на изменение длительности периода БРВ.

2. На основании полученных данных о статистически значимых изменениях, результатах анализа взаимосвязи и оценке прогностического влияния создан метаболический прогностический индекс для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

3. Значение ИКД не может использоваться как самостоятельный критерий поражения лимфоузлов у пациентов с ходжкинской и неходжкинской лимфомами; так же не может применяться как дополнительный критерий дифференциальной диагностики разных типов неходжкинских лимфом и разных стадий заболевания при оценке распространенности болезни.

4. Метод ДВ МРТ имеет высокую диагностическую эффективность у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями как при первичной оценке распространенности заболевания, так и при оценке ответа на лечение, в частности у пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале.

5. На основании полученных данных о диагностической эффективности создан диагностический алгоритм выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

### **Связь работы с научными программами, планами, темами**

Исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований в федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства Обороны Российской Федерации (ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России).

Диссертационное исследование на тему «Лучевая диагностика лимфом на основании индивидуализированного подхода», в рамках диссертационной работы, одобрено Независимым комитетом по этике при ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России (выписка из протокола № 265 от 26 апреля 2023 года).

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России (протокол № 12 от 12 декабря 2024 года).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения, результаты и выводы, сделанные в ходе диссертационного исследования, соответствуют паспорту специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

### **Личный вклад автора**

Автор диссертационного исследования самостоятельно провёл поиск, сбор, обработку, изучение, анализ материалов и данных. Автором лично выполнена разработка дизайна и протокола исследования. Общедолевой вклад автора в выполнении работы составил 95%.

Автор лично произвёл анализ архивных материалов, что составляет 6 лет (с 2016 по 2021 год), собственные наблюдения – 3 года (2021–2023 год). Всего изучены результаты исследований ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ 301 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями.

Автор самостоятельно произвёл анализ полученных результатов лучевых исследований и проанализировал все полученные данные.

В процессе выполненного исследования на основе полученных данных автором определены диагностические критерии, касающиеся использования и анализа результатов методов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ в зависимости от полученного ответа на лечение по 5-бальной ПЭТ-шкале.

Проведена обработка полученных данных с применением статистических программ. Создан метаболический прогностический индекс и разработан диагностический алгоритм применения методов лучевой – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в зависимости от полученного ответа на лечение по 5-бальной ПЭТ-шкале.

### **Обоснованность и степень достоверности полученных результатов.**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала — для первого ретроспективного этапа работы 97 пациентов с лимфомами, имеющими после лечения результат 3 балла по ПЭТ-шкале. Второй проспективный этап исследования — это анализ 204 больных с лимфомами, которым выполнены ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с ФДГ. Анализ всех результатов произведен с помощью профессиональной радиологической станции обработки и анализа изображений, также с помощью соответствующего программного обеспечения. Все результаты проанализированных исследований обработаны с использованием современных методов статистического анализа.

### **Апробация работы.**

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства Обороны Российской Федерации.

Апробация выполненного диссертационного исследования проведена на совместном заседании ученого совета ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; кафедры хирургии (неотложных состояний) филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России в г. Москве, центра лучевой диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, гематологического центра диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, кафедры лучевой диагностики стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, (протокол № 12 от .30.10.2025 г).

**Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на:** VII всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «ОНКОРАДИОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ» (Москва, 2024), XV Международном конгрессе «Невский радиологический форум 2024» (Санкт-Петербург, 2024), Всероссийской научной конференции «Инновации в гематологии» (Москва, 2024), ежегодный конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов 2024 (Москва, 2024), VIII всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «ОНКОРАДИОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ» (Москва, 2025), ежегодном конгрессе Европейского радиологического общества (Вена, 2025), XVI Международном конгрессе «Невский радиологический форум 2025» (Санкт-Петербург, 2025), XXXIII Конференции «Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Ялта-Гурзуф, 2025).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Аналитические данные и результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России. Внедрены в учебный процесс и являются составной частью учебных программ подготовки студентов, курсантов и клинических ординаторов на этапе дополнительного профессионального образования по направлению подготовки в ординатуре 31.08.09 «Рентгенология» ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России, на кафедре (хирургии неотложных состояний) филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России, на кафедре лучевой диагностики с\ф НОИ

стоматологии им. А.И. Евдокимова ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертации.**

По материалам диссертационного исследования опубликовано **17** печатных работ в отечественных и зарубежных изданиях, в том числе **11** — в рекомендованных ВАК РФ к защите по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки). Получено 2 свидетельства о государственной регистрации электронного ресурса в виде базы данных в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный институт промышленной собственности»: «База данных пациентов с метаболическими величинами ПЭТ/КТ с ФДГ», свидетельство № 2024624724 от 30 октября 2024 г., «Применение методов ДВ-МРТ и ПЭТ/КТ с ФДГ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями», свидетельство № 2024624603 от 22 октября 2024 г. Получено свидетельство о регистрации патента на промышленный образец в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный институт промышленной собственности» – патент № 147025 Схема «Алгоритм выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ-МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями» от 14 апреля 2025 г.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертационная работа состоит из списка сокращений, введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 244 страницах текста, содержит 42 таблицы и 54 рисунка. Список литературы насчитывает 214 наименования работ, из них отечественных источника – 82, зарубежных – 132.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Диссертационное исследование представляет собой двухэтапный проект.

В ходе выполнения диссертационного исследования, кратко описанные сформированные группы пациентов обоих этапов с их представленными характеристиками и описанием, критериями включения и исключения, методы лучевых исследований и стат. анализа, также результаты первого и второго этапов диссертационной работы опубликованы в оригинальных статьях по диссертации – см. список опубликованных работ.

Первый этап исследования – ретроспективный, задачами которого являются измерение метаболических величин по результатам выполненных исследований ПЭТ/КТ с ФДГ, создание метаболического прогностического индекса для прогнозирования периода

двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопрролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

Второй этап – проспективный. Данный этап посвящён оценке диагностической точности метода ДВ МРТ у пациентов с лимфомами до и после лечения, также на основании полученных данных созданию диагностического алгоритма выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфомами. Всем больным, включенным в оба этапа исследования, перед началом лечения выполнен полный необходимый спектр диагностических лабораторных и инструментальных исследований. Стадирование лимфопрролиферативных заболеваний проводилось согласно классификации Lugano (2014), являющейся дальнейшим развитием классификации Ann Arbor с пересмотром Cosrworlds (1989) (рисунок 1).

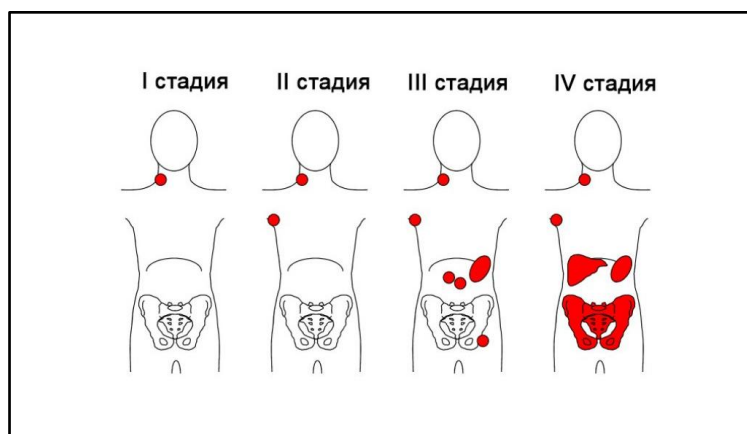


Рисунок 1– Стадирование лимфом.

Оценка лечения по результатам ПЭТ/КТ с ФДГ осуществлялась по пятибалльной ПЭТ-шкале, именуемой шкалой Довиль (Deauville scale) (таблица 1).

Таблица 1 – 5-балльная ПЭТ-шкала.

1 балл	нет поглощения РФЛП в опухоли
2 балла	уровень поглощения РФЛП в опухоли ниже, чем в дуге аорты
3 балла	уровень поглощения РФЛП в опухоли выше, чем в аорте, но ниже, чем в паренхиме печени
4 балла	уровень поглощения в опухоли выше, чем в паренхиме печени
5 баллов	уровень поглощения РФЛП в опухоли выше, чем в паренхиме печени в сочетании с появлением новых метаболически активных очагов

### ПЕРВЫЙ ЭТАП (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ)

Критерии включения в исследование: возраст – от 18 лет, мужской и женский пол, первичный подтвержденный диагноз лимфомы; проведенное лечение первой линии терапии; использование ПЭТ/КТ для оценки первичной распространенности и оценки ответа на лечение, результат после проведенного лечения – 3 балла по ПЭТ-шкале, подтвержденное прогрессирование болезни. Критерии исключения: наличие у пациента любого иного злокачественного заболевания, лимфома ЦНС; ранее подтвержденные ремиссия или прогрессирования заболевания, проведенная терапия 2-ой и последующих линий, использование у пациентов других методов лучевой диагностики в качестве метода оценки первичной распространенности и оценки ответа на лечение, результат ПЭТ/КТ после проведенного лечения – 1,2,4,5 баллов по ПЭТ-шкале.

По возрастным критериям пациенты разделились следующим образом: от 18 до 40 лет – 27 человек, от 41 до 60 лет – 49 больных; от 61 до 76 лет – 21 больной. (таблица 2)

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрастным критериям.

<b>ВОЗРАСТ</b>	<b>АБС. (%)</b>
18-40 лет	27 (27,8 %)
41–60 лет	49 (50,5 %)
61–76 лет	21 (21,6 %)
<b>ОБЩ. КОЛ-ВО</b>	<b>97</b>

По типам лимфом пациенты разделены: диффузная В-клеточная лимфома – 41 человек, лимфома мантийной зоны – 24 больных; лимфома Ходжкина – 2 пациента; Т-клеточная лимфома – 13 пациентов; фолликулярная лимфома – 17 больных (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по типам лимфомы.

<b>ТИП ЛИМФОМЫ</b>	<b>АБС. (%)</b>
ДВКЛ	41 (42,2 %)
ЛМЗ	24 (24,7 %)
ЛХ	2 (2,0 %)
ТКЛ	13 (13,4 %)
ФЛ	17 (17,5 %)
<b>ОБЩ. КОЛ-ВО</b>	<b>97</b>

По стадиям заболевания больные поделились на: 2 стадия болезни – 8 человек; 3 стадия – 49 пациентов; 4 стадия – 40 больных (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов по стадиям.

<b>СТАДИЯ</b>	<b>АБС. (%)</b>
2 стадия	8 (8,2 %)
3 стадия	49 (50,5 %)
4 стадия	40 (41,3 %)
<b>ОБЩ. КОЛ-ВО</b>	<b>97</b>

Все пациентам проведена терапия 1-ой линии. Среди них: R-СНОР – 41 пациент с ДВКЛ, 10 больных с ФЛ, ВЕАСОРР ес. – у двух пациентов с ЛХ, R-СНОР (RB) – у 7 пациентов с ФЛ, СНОЕР – 3 пациента с ТКЛ, DA-R-ЕРОСН – у 10 пациентов с ТКЛ и 24 пациентов с ЛМЗ. Поддерживающая терапия ритуксимабом использована для 17 пациентов с ФЛ и для 15 пациентов с ЛМЗ.

Введение лейкостима проведено у 12 пациентов с ТКЛ. Среди пациентов с ЛМЗ у 7 человек выявлена мутация гена TP 53, из этих больных у 4 проведена аутоТГСК.

### **ВТОРОЙ ЭТАП (ПРОСПЕКТИВНЫЙ)**

Во второй этап исследование проспективно включены 204 человека, среди них 81 больных для первичной оценки и 123 для оценки диагностической точности метода после проведенного лечения. Этап включает в себя две части. Первая часть – оценка диагностической точности ДВ МРТ у пациентов при первичном исследовании, вторая часть – оценка диагностической точности ДВ МРТ после проведенного лечения.

Критерии включения в исследование: возраст – от 18 лет; мужской и женский пол; подтвержденный диагноз лимфомы; использование ПЭТ/КТ для оценки первичной распространенности и оценки ответа на лечение. Критерии исключения: наличие у пациента любого иного злокачественного заболевания; лимфома ЦНС; использование у пациентов других методов лучевой диагностики в качестве метода оценки первичной распространенности и оценки ответа на лечение.

Для первой части пациенты по типам лимфом разделены на: диффузная В-клеточная лимфома – 24 человека, лимфома Ходжкина – 21 пациент; фолликулярная лимфома – 23 больных, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома – 4 человека, лимфома мантийной зоны – 9 больных (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов по типам лимфом в первой части.

<b>ТИП ЛИМФОМЫ</b>	<b>АБС. (%)</b>
ДВКЛ	24 (29,6 %)
ЛХ	21 (25,9 %)
ФЛ	23 (28,3 %)
ПМВКЛ	4 (4,9 %)
ЛМЗ	9 (11,3 %)
<b>ОБЩ. КОЛ-ВО</b>	<b>81</b>

По стадиям заболевания больные первой части поделились на: 1 стадия – 27 пациентов; 2 стадия болезни – 33 человека; 3 стадия – 11 больных; 4 стадия – 10 пациентов (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов в первой части по стадиям.

<b>СТАДИЯ БОЛЕЗНИ</b>	<b>АБС. (%)</b>
1 стадия	27 (33,3 %)
2 стадия	33 (40,7 %)
3 стадия	11 (13,5 %)
4 стадия	10 (12,5 %)
<b>ОБЩ. КОЛ-ВО</b>	<b>81</b>

Во вторую часть исследования вошли: часть пациентов из первой части после проведенной терапии (n=69), а также больные с уже ранее подтвержденной ремиссией или прогрессированием болезни (n=54).

По типам лимфом разделены: диффузная В-клеточная лимфома — 39 человек, лимфома Ходжкина — 27 больных; фолликулярная лимфома — 28 пациента, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома — 8 пациентов, лимфома мантийной зоны — 12 больных, Т-клеточная лимфом — 9 пациентов (таблица 8).

Все пациенты, включенные во вторую часть, получали терапию. Среди них: R-CHOP — 32 пациентов с ДВКЛ, 20 больных с ФЛ, 8 пациента с ПМВКЛ, АВVD — 20 человек с ЛХ, ВЕАСОРР есс. — у 7 пациентов с ЛХ, R-CHOP (RB) — у 7 больных с ФЛ, DA-R-EPOCH — у 9 человек с ПМВКЛ. Поддерживающая терапия ритуксимабом использована для 25 пациентов с ФЛ. R-DHAP — у 8 пациентов с ЛМЗ, у 6 больных с ДВКЛ, у 8 человек с ТКЛ, у 2 из которых с использованием брентуксимаба; GEMOX — у 4 пациентов с ЛМЗ, у 3 пациентов с ДВКЛ; R-BAC — у 4 пациента с ЛМЗ; R-ICE — у 5 больных с ДВКЛ и у 2 с

ЛХ; BEACOPP esc. — у 3 человек с ЛХ, ABVD — у 1 больного с ЛХ; у 2 пациентов с ЛХ — ниволумаб.

Таблица 8 — Распределение пациентов по типам лимфом во второй части.

<b>ТИП ЛИМФОМЫ</b>	<b>АБС. (%)</b>
ДВКЛ	39 (31%)
ЛХ	27 (20,3%)
ФЛ	28 (21,3%)
ПМВКЛ	8 (7,7%)
ТКЛ	9 (8,7%)
ЛМЗ	12 (10,6%)
<b>ОБЩ. КОЛ-ВО</b>	<b>123</b>

Все результаты ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ пациентов второй части исследования были оценены по 5-балльной ПЭТ-шкале. Поскольку 1 и 2 балла соответствуют ремиссии заболевания, 4 и 5 баллов соответствуют прогрессированию заболеванию, а 3 балла требуют наблюдения и более детальной оценки, больные разделены в три группы соответственно (таблица 9).

Таблица 9 — Распределение пациентов по 5-балльной ПЭТ-шкале после проведенного лечения.

<b>ПЭТ-ШКАЛА</b>	<b>АБС. (%)</b>
1 и 2 балла по ПЭТ-шкале	59 (62,6%)
3 балла по ПЭТ-шкале	41 (18,6%)
4 и 5 баллов по ПЭТ-шкале	23 (18,8%)
<b>ОБЩ. КОЛ-ВО</b>	<b>123</b>

### **ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЭТ/КТ с ФДГ**

Всем пациентам первого и второго этапов диссертационного исследования проведена ПЭТ/КТ с ФДГ для оценки распространенности заболевания, во время проводимого лечения и после проведенного лечения.

ПЭТ/КТ с ФДГ проводилась в период от 60 до 90 минут после введения РФП. Всем пациентам внутривенно вводилось ФДГ в дозе от 281 до 502 мБк. Для снижения фоновой

радиоактивности и повышения элиминации РФЛП, перед выполнением ПЭТ/КТ проведена гидратация (прием 1 л воды перорально). Лучевая нагрузка составила от 17,9 мЗв до 45,8 мЗв, вариабельность лучевой нагрузки напрямую зависела от антропометрических данных пациентов. Протокол исследования ПЭТ/КТ с ФДГ включает в себя 3 серии сканирования:

- нативное сканирование с толщиной среза 3,75 мм (СТАС);
- сканирование с в/в контрастированием с толщиной среза 2,5 мм (contrast);
- ПЭТ-сканирование.

При этом серию с нативным сканированием с толщиной среза 3,75 мм реконструируют для получения дополнительных двух серий:

- серия с толщиной среза 2,5 мм в режиме мягкотканого окна (recon standart 2,5);
- серия с толщиной среза 2,5 мм в режиме легочного окна (recon lung 2,5).

При анализе данных исследований проявлениями болезни считались лимфоузлы, размеры которых превышали 10 мм по короткой оси, с повышенным поглощением РФЛП или метаболически активные объемные участки (фокусы) накопления РФЛП, размером 10 мм и более, соответствующие структурным изменениям, выявленным по результатам КТ, но без наличия или подтверждения убедительных признаков доброкачественного генеза. Фокусы поражения, с наличием гиперметаболизма РФЛП в областях травматических изменений костей и/или проявлений дегенеративных процессов и заболеваний, исключались из исследования. Для обработки исследований и последующей оценки полученных результатов ПЭТ/КТ с ФДГ применялась рабочая радиологическая станция врача фирмы General Electric «Advantage workstation version 4.7» с установленным программным обеспечением «PETVcar». Измерения интенсивности уровня накопления ФДГ проводились в единицах стандартного значения поглощения – *standard uptake value maximum* (SUVmax). Вычисление объема метаболически активной опухоли (*metabolic tumor value* – MTV) проводились в см<sup>3</sup>. Определение MTV при ПЭТ/КТ выполнялось на совмещенных томограммах автоматическим способом. У каждого пациента проводилось оконтуривание всех выявленных патологических очагов. При формировании контура опухолевой ткани на ПЭТ/КТ-томограммах особое внимание уделялось исключению из целевого объема опухоли областей с физиологическим гиперметаболизмом <sup>18</sup>F-ФДГ.

Определение MTV проводилось с использованием специализированного программного обеспечения, установленного на рабочей станции AW 4.7 (GE). Для вычисления MTV использовался алгоритмизированный инструмент «PETVcar», представляющий собой итерационный механизм, основанный на дифференцировке выявленной опухолевой ткани и фона вокруг неё в пределах интересующей области

исследования, с применением к значениям  $SUV_{max}$  тканевого взвешивающего коэффициента ( $w$ ), установленного по умолчанию на уровне 0,5 в условиях измерения границ патологических очагов на основе значений  $SUV_{max}$ , полученных при измерении с учетом вычисления жировой ткани или «сухой» массы тела. При наличии патологических очагов в паренхиме печени оценка и вычисление объема относительно неизменной паренхимы печени, проводилась при абсолютных пороговых значениях, рассчитанных согласно рекомендациям PERCIST (VOI PERCIST):  $1,5 \times SUV_{ср}$  в печени + 2 стандартных отклонения. Измерения  $SUV_{max}$  в печени выполнялись программным комплексом автоматически в пределах VOI сферической формы с фиксированным диаметром 10–15 мм.

Характеристики ПЭТ/КТ представлены в таблицах (таблицы 11,12).

Таблица 11 – Характеристика ПЭТ-части.

Размер матрицы	Итерации (iterations)	Подмножество (subset)	Метод 3d реконструкции	Ширина FWHM
128x128	2	21	итеративный	6 мм
Диаметр поля (dFOV)	Тип сканирования	Коррекция контрастирования	Коррекция распада	Коррекция разброса
70 см	статичный	нет	да	да

Таблица 12 – Характеристики КТ-части.

Серия	СТАС	recon standart 2,5	recon lung 2,5	contrast
Толщина среза	3,75 мм	2,5 мм	2,5 мм	2,5
Интервал сканирования	3,27 мм	2,5 мм	2,5 мм	2,5
kV	120	-	-	120
mA	250	-	-	160
Диаметр поля (dFOV)	70 см	50 см	50 см	50 см
Тип реконструкции	мягкоткан.	мягкоткан.	легочный	мягкоткан.
Настройки реконструкции (интервал плотности)	+400/-40	+400/-40	+1500/-500	+400/-40

## ДВ МРТ

Всем пациента второго этапа исследования проведена ДВ МРТ всего тела после ПЭТ/КТ с ФДГ в период до лечения и после проведенного лечения. Все исследования проведены на 1,5 Тс МР-томографе «Magnetom Aera» фирмы Siemens. Область сканирования – от теменных костей до верхней трети бедра. Характеристики всех используемых во время сканирования последовательностей, используемых при выполнении ДВ МРТ представлены в таблице (таблица 13). Протокол исследования ДВ МРТ включает в себя 4 последовательности: T1, T2, T2stir, ДВИ. Каждая из последовательностей полностью захватывает всю область сканирования. Область сканирования поделена на 6 участков: 1) головной мозг, область лицевого скелета; 2) шея, верхние отделы грудной клетки; 3) средние и нижние отделы грудной клетки, верхние отделы брюшной полости; 4) средние и нижние отделы брюшной полости; 5) малый таз; 6) верхние отделы нижних конечностей.

Таблица 13 – Характеристики последовательностей ДВ МРТ.

	T1	T2	T2 STIR	ДВИ
Кол-во сканов	30	30	30	30
Расстояние между срезами в % от толщины среза (dist. factor)	20 %	20 %	20 %	20 %
Позиция	изоцентр.	изоцентр.	изоцентр.	изоцентр.
Ориентация	поперечная	поперечная	поперечная	поперечная
Направление фазового кодирования	спереди-назад	спереди-назад	спереди-назад	спереди-назад
Поле обзора	450 мм	450 мм	450 мм	450 мм
Фаза в поле обзора	81,3 %	81,3 %	81,3 %	101,5 %
Толщина срезов	3 мм	5 мм	5 мм	5 мм
Время повторений (TR)	6,71 мс	1200 мс	1200 мс	11000 мс
Время эхо (TE)	2,39 мс	94 мс	74 мс	65 мс
Метод распределения фрагментов по TR (Concatenations)	1	5	5	1
Время инверсии (TI)	-	-	150 мс	170 мс
Базовое разрешение	384	384	320	134
Фазовое разрешение	75 %	80 %	80 %	100 %
Схема диффузии	-	-	-	Моно полярная
b-фактор	-	-	-	50, 900

ДВ МРТ проводилась в период от 1 до 8 дней после проведения ПЭТ/КТ с ФДГ. При анализе данных исследований проявлениями болезни считались лимфоузлы, размеры которых превышали 10 мм по короткой оси или объемные участки (фокусы) размером 10

мм и более, с измененным МР-сигналом по всем последовательностям, с ограничением диффузии без наличия или подтверждения убедительных признаков доброкачественного генеза. Очаги измененного сигнала в областях травматических изменений костей и/или проявлений дегенеративных процессов и заболеваний, исключались из работы.

Поскольку значение ИКД не может изолированно использоваться при оценке ответа на лечения, то по данным ДВ МРТ при сравнении с результатами ПЭТ/КТ с ФДГ признаками положительного ответа считались: уменьшение размеров вовлеченных лимфоузлов, снижение сигнальных характеристик по T2-последовательности и визуальная оценка данных ДВИ. Для обработки исследований и последующей оценки полученных результатов ПЭТ/КТ с ФДГ применялась рабочая радиологическая станция врача фирмы Siemens «Singo.Via» с установленным программным обеспечением.

### МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Сравнение количественных показателей в контрольных группах проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса. Различия признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ . Анализ силы связи производился с помощью коэффициентов корреляции. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался коэффициент Пирсона и коэффициент корреляции Спирмена. Корреляции признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ . Для проведения многофакторного анализа и построения диагностических моделей использовалась логистическая регрессия. Анализировалась значимость коэффициентов регрессии, для значимых регрессоров оценивалось отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал для него.

Для сравнения качества прогноза и выбора лучших моделей проводился ROC-анализ. Для каждой модели строилась ROC-кривая и выбирался пороговый уровень, соответствующий лучшему сочетанию чувствительности и специфичности. Далее модели сравнивались по уровню AUC, а также чувствительности и специфичности для выбранного порогового уровня. Дополнительно анализировалась матрица ошибок классификации с определением числа ложно положительных, ложно отрицательных, истинно положительных и истинно отрицательных случаев. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Значение AUC соответствует площади под ROC-кривой. Чем выше показатель AUC, тем более точным является метод диагностики. При этом значение 0.50 эквивалентно случайному результату, значение 1.00 – абсолютно точному методу.

Положительная прогностическая ценность – вероятность того, что положительный результат является верным (пациенты, распознанные как больные, действительно являются

больными). Отрицательная прогностическая ценность – вероятность того, что отрицательный результат является верным (пациенты, распознанные как здоровые, действительно являются здоровыми). Положительное отношение правдоподобия – отношение вероятности обнаружить болезнь у больного к вероятности обнаружить болезнь у здорового. Отрицательное отношение правдоподобия – отношение вероятности не обнаружить болезнь у больного к вероятности не обнаружить болезнь у здорового.

Статистический анализ и обработка собранных данных выполнялись в R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (версия 3.2).

### **ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН НА ПЕРИОД ДВУХЛЕТНЕЙ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ 3 БАЛЛА ПО ПЭТ-ШКАЛЕ**

Пациенты в выборке разделены на две группы, учитывая длительность периодов БРВ: 1 группа – с длительностью БРВ менее 24 месяцев (n=29); 2 группа – с длительностью более 24 месяцев (n=68). Это было сделано для вычисления и последующего сравнения количественных показателей длительности периода БРВ.

При ретроспективном анализе измерены уровень поглощения ФДГ в единицах стандартного значения поглощения – *standard uptake value maximum* (SUVmax), объем метаболически активной опухоли (*metabolic tumor value* – MTV) в сантиметрах кубических (см<sup>3</sup>), а также дельты измеренных величин между проведенными исследованиями. Максимальные значения уровня накопления РФЛП и опухолевого объема выявлены у пациентов с ДВКЛ. Измерения уровня поглощения при первичном исследовании обозначены как «SUVmax Первичный (Перв.)», при исследовании во время лечения как «SUVmax Промежуточный (Пром.)», при оценке ответа на лечение как «SUVmax Ответ (Отв.)». Измерение объема опухоли при первичном исследовании обозначены как «MTV Первичный (Перв.)», при исследовании во время лечения как «MTV Промежуточный (Пром.)», при оценке ответа на лечение как «MTV Ответ (Отв.)».

Кроме фактического измерения уровня поглощения РФЛП так же посчитаны дельты данных величин и их процентное изменение. Измерение дельты ( $\Delta$ ) опухолевого объема между исследованиями представлены как « $\Delta$ MTVперв/пром», « $\Delta$ MTVперв/отв», « $\Delta$ MTVпром/отв». Измерение дельты уровня поглощения РФЛП между исследованиями представлены как « $\Delta$ SUVперв/пром», « $\Delta$ SUVперв/отв», « $\Delta$ SUVпром/отв».

Далее вычислены средних значений количественных величин по всей выборке (n=97) (таблица 14). В ходе вычисления средних значений выявлено, что по измерению уровня поглощения РФЛП минимальная медиана выявлена у пациентов с ФЛ – 3,7,

максимальная у пациентов с ЛХ – 16,9. По измерению опухолевого объема минимальная медиана выявлена у пациентов с ЛМЗ – 68,2, максимальная у пациентов с ДВКЛ – 412,2 см<sup>3</sup>.

Следующим шагом были вычислены средние значения количественных величин и их процентного уменьшения в каждой из исследуемых групп, сформированных по длительности БРВ.

Таблица 14 – Измерение метаболических величин по каждому типу лимфомы в выборке (n=97).

	<b>ДВКЛ</b>	<b>ФЛ</b>	<b>ТКЛ</b>	<b>ЛХ</b>	<b>ЛМЗ</b>
мин. SUV <sub>max</sub> Перв.	10,9	9,1	11,5	16,7	8,5
макс. SUV <sub>max</sub> Перв.	27,6	22,9	23,8	23,4	18,8
мин. SUV <sub>max</sub> Пром.	3,4	3,0	5,4	7,7	3,2
макс. SUV <sub>max</sub> Пром.	21,5	16,8	16,9	13,5	8,8
мин. SUV <sub>max</sub> Отв.	2,0	2,5	2,1	2,9	3,2
макс. SUV <sub>max</sub> Отв.	3,5	3,5	3,5	3,4	3,2
мин. MTV <sub>Перв.</sub>	66,8 см <sup>3</sup>	111,2 см <sup>3</sup>	147,6 см <sup>3</sup>	89,4 см <sup>3</sup>	53,7 см <sup>3</sup>
макс. MTV <sub>Перв.</sub>	1549,7 см <sup>3</sup>	634,2 см <sup>3</sup>	331,1 см <sup>3</sup>	338,9 см <sup>3</sup>	821,9 см <sup>3</sup>
мин. MTV <sub>Пром.</sub>	47,6 см <sup>3</sup>	11,9 см <sup>3</sup>	29,3 см <sup>3</sup>	137,8 см <sup>3</sup>	33,8 см <sup>3</sup>
макс. MTV <sub>Пром.</sub>	885,3 см <sup>3</sup>	388,2 см <sup>3</sup>	97,4 см <sup>3</sup>	153,1 см <sup>3</sup>	511,5 см <sup>3</sup>
мин. MTV <sub>Отв.</sub>	12,2 см <sup>3</sup>	6,7 см <sup>3</sup>	14,8 см <sup>3</sup>	16,6 см <sup>3</sup>	28,8 см <sup>3</sup>
макс. MTV <sub>Отв.</sub>	225,5 см <sup>3</sup>	106,0 см <sup>3</sup>	68,7 см <sup>3</sup>	123,2 см <sup>3</sup>	71,7 см <sup>3</sup>
мин. SUV <sub>перв/отв</sub>	8,3	7,9	8,6	13,3	5,5
макс. SUV <sub>перв/отв</sub>	25,2	21,0	22,6	18,5	19,8
мин. MTV <sub>перв/отв</sub> %	42,1 %	65 %	51,5 %	33,6 %	47,9 %
макс. MTV <sub>перв/отв</sub> %	96,1 %	95,2 %	77,8 %	94,3 %	82,9 %
мин. SUV <sub>перв/отв</sub> %	65,3 %	72,5 %	43,5 %	79,6 %	35,7 %
макс. MTV <sub>перв/отв</sub> %	92,2 %	87,3 %	88,4 %	87,6 %	79,9 %

Анализируя полученные результаты в группе с БРВ более 24 месяцев (n=69) минимальная медиана уровня поглощения РФЛП отмечена при расчете значений до и во

время лечения « $\Delta$ SUVперв/отв» – 6,5; максимальная медиана уровня поглощения РФЛП отмечена при расчете значений во время и после проведенного лечения « $\Delta$ SUVперв/пром» – 10,8; в процентном соотношении это составило 77,1% и 42,3% соответственно. Минимальная медиана опухолевого объема выявлена при расчете значений по время проводимого лечения и после него « $\Delta$ MTVпром/отв»– 75,9 см<sup>3</sup>; максимальная медиана опухолевого объема выявлена при расчете значений до лечения и после него « $\Delta$ MTVперв/отв»– 204,6 см<sup>3</sup>. В процентном соотношении это составило 57,5 % и 82,6 % соответственно (таблица 15).

В исследуемой группе с периодом БРВ более 24 месяцев заключительным шагом было их сравнение с целью поиска статистически значимой разницы по процентному уменьшению измеренных величин. Сравнение проведено с помощью теста Краскала-Уоллиса. Различия признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ . Выявлено, что статистически значимые различие по уровню поглощения РФЛП и опухолевому объему были выявлены между переменными «%  $\Delta$ SUVперв/пром» и «% $\Delta$ SUVперв/отв» с уровнем статистически значимой разницы  $p = 0,016$ ; между переменными «%SUVперв/пром» и «%  $\Delta$ SUVпром/отв» с уровнем статистически значимой разницы  $p = 0,045$ ; между переменными «% $\Delta$ MTVперв/пром» и «%  $\Delta$ MTVперв/отв» (таблица 16, рисунок 2)

Таблица 15 – Медианы и интерквартильные интервалы процентного изменения измеренных величин в исследуемых группах

ДЕЛЬТА ВЕЛИЧИН	ПЕРИОДЫ	
	БРВ МЕНЕЕ 24 МЕСЯЦЕВ (N=29)	БРВ БОЛЕЕ 24 МЕСЯЦЕВ (N=68)
% $\Delta$ SUVперв/пром.	34,3 % (20,8; 47,6)	77,1 % (62,2; 90,5)
% $\Delta$ SUVперв/отв.	83,7 % (81,4; 87,4)	42,3 % (34,8; 66,1)
% $\Delta$ SUVпром/отв.	51,6 % (40,1; 81,7)	68,1 % (53,4; 76,6)
% $\Delta$ MTVперв/пром.	37,5 % (29,7; 49,4)	53,3 % (40,1; 66,4)
% $\Delta$ MTVперв/отв.	65,9 % (61,5; 71,2)	82,6 % (77,1; 90,1)
% $\Delta$ MTVпром/отв.	43,9 % (36,44; 54,4)	57,5 % (43,3; 74,3)

Таблица 16 – Уровни статистической значимости процентного уменьшения измеренных величин в исследуемой группе с периодом БРВ более 24 месяцев

ПОПАРНЫЕ СРАВНЕНИЯ ДЕЛЬТ ВЕЛИЧИН	УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ
% $\Delta$ SUVперв/пром. % $\Delta$ SUVперв/отв.	$p = 0.016$
% $\Delta$ SUVперв/пром. % $\Delta$ SUVпром/отв.	$p = 0.045$
% $\Delta$ SUVперв/отв. % $\Delta$ SUVпром/отв.	$p = 0.4$
% $\Delta$ MTVперв/пром. % $\Delta$ MTVперв/отв.	$p = 0,005$
% $\Delta$ MTVперв/пром. % $\Delta$ MTVпром/отв.	$p = 0,05$
% $\Delta$ MTVперв/отв. % $\Delta$ MTVпром/отв.	$p = 0.99$

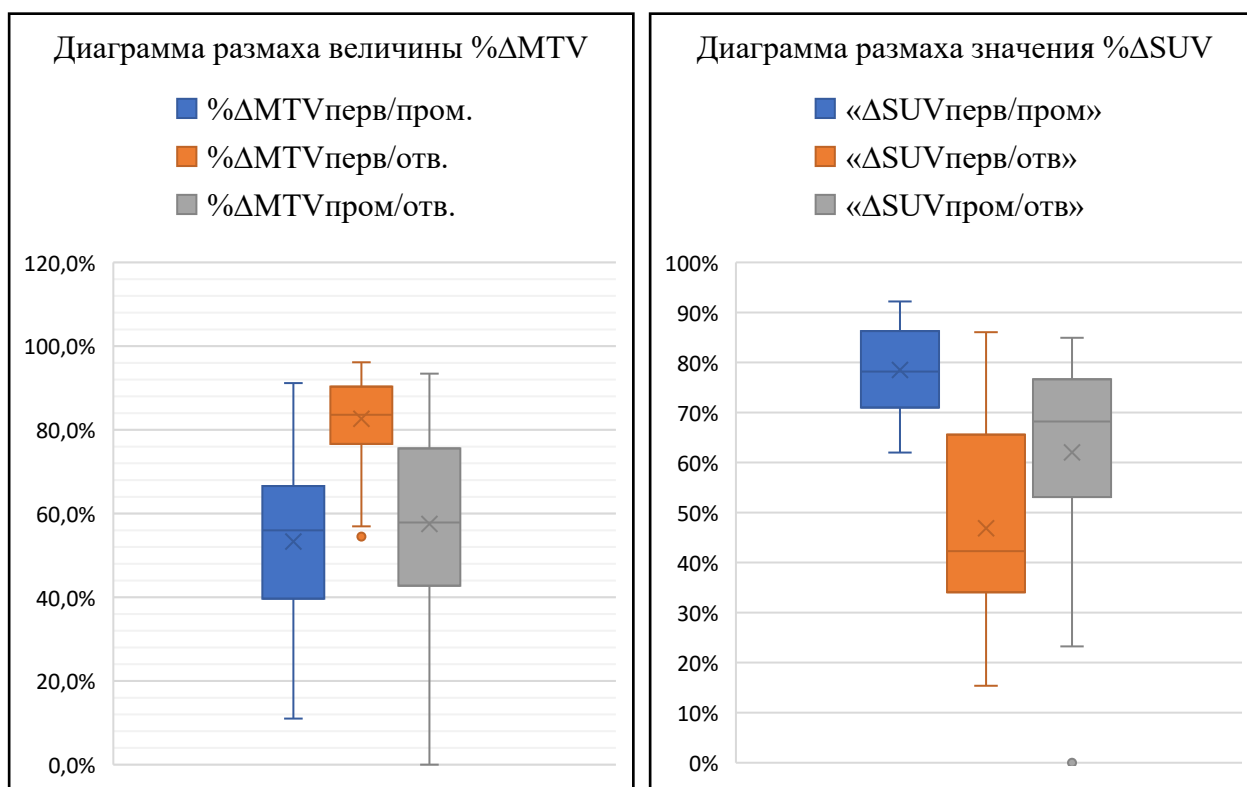


Рисунок 2 – Диаграммы размаха величин %ΔMTV и %ΔSUV в группе с периодом БРВ более 24 месяцев.

На основании статистически значимых итогов далее проведен корреляционный анализ. Но поскольку коэффициент корреляции Пирсона (ККП) чувствителен к выбросам в выборке, так же произведен расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена (ККС).

В ходе анализа значимая связь обнаружена между переменными «%ΔMTVпром/отв.» «%ΔMTVперв/отв.» «%ΔSUVпром/отв.» «%ΔSUVперв/отв.» «%ΔSUVперв/пром.» и длительностью периода БРВ (таблица 17, рисунок 3).

Таблица 17 – Корреляции между переменными и длительностью периода БРВ в выборке с длительностью БРВ более 24 месяцев (n=68).

ДЕЛЬТА ВЕЛИЧИН	КОЭФФ. КОРРЕЛЯЦИИ ПИРСОНА	КОЭФФ. КОРРЕЛЯЦИИ СПИРМЕНА	УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ
% $\Delta$ SUVперв/пром.	0,13	0,22	$p = 0,002$
% $\Delta$ SUVперв/отв.	0,12	0,09	$p = 0,07$
% $\Delta$ SUVпром/отв.	0,55	0,49	$p = 0,06$
% $\Delta$ MTVперв/пром.	-0,08	0,06	$p = 0,1$
% $\Delta$ MTVперв/отв.	0,21	0,23	$p = 0,015$
% $\Delta$ MTVпром/отв.	0,21	0,17	$p = 0,049$

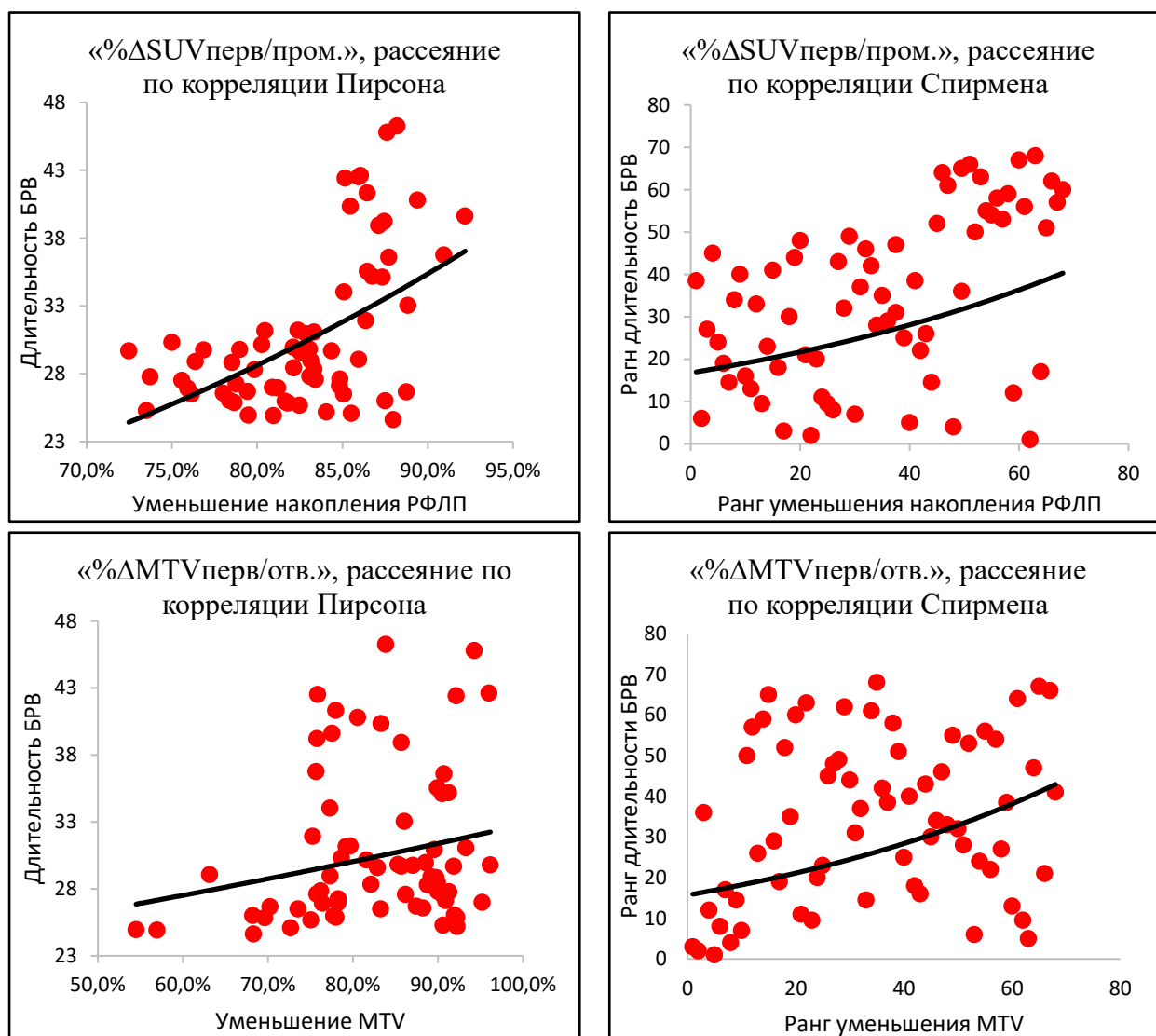


Рисунок 3 – Диаграмма рассеяния значений переменных «% $\Delta$ SUVперв/пром.» и «% $\Delta$ MTVперв/отв.» у пациентов с длительностью БРВ более 24 месяцев (n=68)

Для проведения многофакторного анализа и построения диагностических моделей использовался коэффициент логистической регрессии (КЛР). Анализировалась значимость

коэффициентов регрессии, для значимых регрессоров оценивалось отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал для него. Для сравнения качества прогноза и выбора лучших моделей проводился ROC-анализ. Для каждой модели строилась ROC-кривая и выбирался пороговый уровень, соответствующий лучшему сочетанию чувствительности и специфичности. Далее модели сравнивались по уровню AUC, а также чувствительности и специфичности для выбранного порогового уровня. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Среди всех моделей, имеющих все статистически значимо отличные от нуля коэффициенты, была выбрана модель с наибольшим значением AUC. Она была выбрана в качестве основной модели для прогноза более длительного периода БРВ. Для оценки качества модели был проведен ROC-анализ. Полученная площадь под кривой (AUC) составляет 86.68%, что говорит о высокой прогностической силе модели (таблица 18, рисунок 4).

Таблица 18 – Коэффициенты модели логистической регрессии.

ДЕЛЬТА ВЕЛИЧИН	КОЭФФ. ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ	ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ [95% ДИ]	УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ
«%ΔMTVперв/отв.»	0.14	1.15 [1.08; 1.25]	<b>p = 0.00005</b>
«%ΔSUVперв/пром.»	0.11	1.11 [1.06; 1.18]	<b>p = 0.00020</b>

Вероятность более длительного периода БРВ = *logistic* ( -23.31 + 0.14\*«%ΔMTVперв/отв.» + 0.1\*«%ΔSUVперв/пром.»).

Интерпретация таблицы говорит о том, что показатели «%ΔMTVперв/отв.», «%ΔSUVперв/пром.» увеличивают вероятность более длительного периода БРВ.

- Увеличение показателя «%ΔMTVперв/отв.» на 1 п.п. ассоциировано с повышенными шансами наступления исхода "более длительный период БРВ" в среднем на 15% (OR = 1.15, 95% CI: 1.08 – 1.25, p = 0.00005).

- Увеличение показателя «%ΔSUVперв/пром.» на 1 п.п. ассоциировано с повышенными шансами наступления исхода "более длительный период БРВ" в среднем на 10% (OR = 1.10, 95% CI: 1.05 – 1.17, p = 0.00020).

Резюмируя все вышеизложенное в ходе выполненного первого этапа диссертационного исследования заключительным шагом сформулирован и предложен метаболический прогностический индекс (МПИ) для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале. Представленный метаболический прогностический индекс (МПИ) основывается на вычислении и процентном изменении

двух количественных показателей по результатам ПЭТ/КТ с ФДГ до и после лечения – это показатель уменьшения уровня поглощения РФП (SUVmax) и опухолевый объем (MTV).

$$\text{МПИ} = \frac{(\% \Delta \text{MTV}_{\text{перв/отв.}} + \% \Delta \text{SUV}_{\text{перв/пром.}})}{2} \%.$$

Данная формула расшифровывается как: Метаболический прогностический индекс (МПИ) равен сумме процентов, полученных при выполнении условия вычисления и сложения дельты ( $\Delta$ ) опухолевого объема между первичным исследованием и исследованием при оценке ответа и дельты уровня поглощения РФПЛ при первичном и промежуточном исследованиях, поделенной на два.

Результат «МПИ>75% означает, что при вычислении уравнения полученный результат в более чем 75 % приведет к тому, что у таких пациентов выявлен положительной прогноз в оценке периода двухлетней безрецидивной выживаемости и соответственно, полученный результат в менее чем 75 % приведет к тому, что у таких пациентов выявлен отрицательный прогноз в оценке периода двухлетней безрецидивной выживаемости.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ДВ МРТ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

### **ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ МЕТОДА ДО ЛЕЧЕНИЯ АНАЛИЗ И СРАВНЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ИКД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

Для оценки возможности использования ИКД у пациентов с лимфомами первым шагом в выборке пациентов до лечения (n=81) были измерены значения ИКД, размеры во всех исследуемых группах пораженных и непораженных лимфоузлов, вне зависимости от типа или стадии лимфомы, с целью поиска максимальных, минимальных и средних значений для их общего сравнения и поиска возможных значимых различий.

Среди всех исследуемых групп пораженных лимфоузлов максимальное значение ИКД лимфоузлов выявлено у пациента с поражением ЛМТ —  $1,205 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, минимальное значение ИКД у больного с поражением ЛМТ —  $0,608 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. Сравнивая значение ИКД в непораженных лимфоузлах в выборке (n=81) максимальное значение ИКД выявлено у пациента с ВГЛУ —  $2,617 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, минимальное значение ИКД обнаружено больного в ЛБП —  $1,367 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с (таблица 34).

Таблица 34 — ИКД пораженных и непораженных лимфоузлов ( $10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с).

	Пораженные лимфоузлы			Не пораженные лимфоузлы		
	ИКД мин	ИКД мах	ИКДсред	ИКД мин	ИКД мин	ИКДсред
<b>ЛГШ</b>	0,664	1,273	1,004	1,446	2,096	1,740
<b>ВГЛУ</b>	0,765	1,192	0,980	1,779	2,617	2,519
<b>ПЛВД</b>	0,847	1,183	0,978	1,594	2,237	2,017
<b>ЛБП</b>	0,617	1,091	0,820	1,367	2,001	1,680
<b>ЛМТ</b>	0,608	1,305	0,892	1,572	1,923	1,759
<b>ПЛНД</b>	0,612	1,273	1,022	1,464	1,983	1,734

Далее проведено общее сравнение значений ИКД исследуемых групп лимфоузлов по всем локализациям с целью оценки и выявления статистически значимой разницы между пораженными и непораженными лимфоузлами. Проведено общее сравнение всех групп с помощью теста Краскела-Уоллиса, по результатам которого данные, свидетельствующие о том, что между группами пораженных и непораженных лимфоузлов существуют значимые различия — максимальное значение ИКД пораженных лимфоузлов наблюдается в группе ЛГШ (среднее значение = 1.036), минимальное значение в группе ЛБП —  $N=40.532$ ,  $p<0,001$ ; максимальное значение непораженных лимфоузлов наблюдается в группе ВГЛУ (среднее значение = 2.155), минимальное значение в группе ЛБП (среднее значение = 1.674) —  $N=84.177$ ,  $p<0,001$ .

Полученный результат доказывает, что значения ИКД у пораженных и непораженных лимфомой лимфоузлов имеют статистически значимые отличия, соответственно ИКД с более низкими значениями может использоваться в качестве критерия вовлеченности лимфоузлов в заболевание.

Ориентируясь на полученные результаты сравнения ИКД у пораженных ( $N=40.532$ ,  $p<0,001$ ) и непораженных ( $N=84.177$ ,  $p<0,001$ ) лимфоузлов, следующим шагом было детальное проведение сравнительной оценки значения ИКД по каждой из отдельных групп пораженных лимфоузлов с целью оценки и выявления статистически значимой разницы между пораженными лимфоузлами для поиска потенциального порогового значения ИКД, который может быть использован как критерий объективного поражения лимфоузлов при лимфомах.

Полученные в ходе сравнения и анализа данные свидетельствуют о наличие статистически значимой разницы в значениях ИКД между группами ЛГШ и ЛБП —  $U = 180,5$ ,  $p < 0,001$ ; ЛГШ и ЛМТ —  $U = 659,5$ ,  $p < 0,01$ ; ВГЛУ и ЛБП —  $U = 1215$ ,  $p < 0,001$ ; группами ВГЛУ и ЛМТ —  $U = 896,5$ ,  $p = 0,022$ ; ПЛВД и ЛБП —  $U = 165$ ,  $p < 0,001$ ; ПЛВД

и ЛМТ —  $U = 244$ ,  $p = 0,036$ ; между группами ЛБП и ПЛНД —  $U = 206$ ,  $p < 0,001$ ; группами ЛМТ и ПЛНД —  $U = 165$ ,  $p < 0,002$ .

На основании полученной статистически значимой разницы в значениях ИКД у разных групп пораженных лимфоузлов, а также статистически значимой разницы между значениями ИКД между пораженными и непораженными лимфоузлами, можно сделать вывод о отсутствии потенциального порогового значения ИКД, который может быть использован как критерий объективного поражения лимфоузлов при лимфопролиферативных заболеваниях и, как следствие, несостоятельности использования значений ИКД как самостоятельного критерия объективного поражения лимфоузлов, но при этом возможности использование его как дополнительного фактора при оценке распространенности заболевания.

### **АНАЛИЗ И СРАВНЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ИКД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ЛИМФОМЫ И СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

После получения результатов по разным группам лимфоузлов при сравнительной оценке были проанализированы значения ИКД пораженных лимфоузлов по группам при разных стадиях заболевания с целью поиска возможной статистически значимой разницы по значениям ИКД, на основании которой вычисление ИКД может быть использовано для дифференциальной диагностики стадии болезни при оценке распространенности.

Сравнивая группы ЛГШ между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия ( $U$ ) = 1007,  $p = 0,11$ . Оценивая группы ВГЛУ между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия ( $U$ ) = 967,  $p = 0,91$ . Анализируя группы ПЛНД между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия ( $U$ ) = 1042,  $p = 0,73$ . Измеряя значение группы ЛБП между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия ( $U$ ) = 811,  $p = 0,41$ . Сравнивая группы ЛМТ между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия ( $U$ ) = 853,  $p = 0,67$ . Оценивая группы ПЛНД между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия ( $U$ ) = 1019,  $p = 0,52$ .

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы в значениях ИКД в одних и тех же пораженных лимфоузлах у пациентов с разными стадиями заболевания, на основании полученных данных можно сделать вывод о несостоятельности использования значений ИКД при дифференциальной диагностике стадии заболевания при использовании ДВ МРТ.

Следующим шагом проведено попарное сравнение уровня значений ИКД по разным типам лимфопролиферативных заболеваний в выборке с целью поиска статистически значимых или незначимых отличий для определения возможности применения ИКД в качестве возможного дополнительного критерия дифференциальной диагностики разных типов лимфопролиферативных заболеваний. Из анализа исключены пациенты с ПМВКЛ, так как в выборке (n=81) включены только 4 пациента с таким типом лимфомы.

Сравнивая значения ИКД у пациентов с ДВКЛ, между группами ДВКЛ (n=26) и ЛХ (n=18) не выявлено значимого различия –  $U = 0,958$ ,  $p = 0,315$ . Анализируя значения в группе ЛХ, между группами ЛХ и ФЛ значения не значимы –  $U = 1,533$ ,  $p = 0,126$ . При сравнении групп ФЛ и ЛМЗ выявлены статистически значимые различия –  $U = 2,355$ ,  $p = 0,022$ , в группе ФЛ среднее значение равно  $0.918 \pm 0.184$ , это меньше среднего значения группы ЛМЗ равного  $1.008 \pm 0.158$ .

Полученные результаты свидетельствуют о наличии статистически значимой разницы в значениях ИКД между группами пациентов с ФЛ и ЛМЗ ( $U = 2,355$ ,  $p = 0,022$ ) и отсутствии статистически значимой разницы между пациентами с другими типами представленных в выборке лимфопролиферативных заболеваний. На основании чего можно сделать вывод о нецелесообразности использования значений ИКД в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний.

## **ПОИСК ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ЗНАЧЕНИЯМИ**

### **УРОВНЯ ПОГЛОЩЕНИЯ РФЛП, ИКД И РАЗМЕРАМИ ЛИМФОУЗЛОВ.**

Проанализированы размеры, а также уровень поглощения РФЛП пораженных лимфоузлов с целью поиска взаимосвязей. По размеру патологически измененных лимфоузлов среднее значение составляет 66.42 мм. Среднее значение по параметру уровень поглощения РФЛП 13.86. После измерения средних значений уровня поглощения РФЛП и размеров пораженных лимфоузлов был проведен анализ силы связи с помощью коэффициентов корреляции. При сравнении величин среднего значения ИКД и размера пораженных лимфоузлов в выборке были выявлены значимые очень слабые отрицательные взаимосвязи:  $r = -0.162^*$ ,  $p < 0,05$ . С увеличением показателей по параметру ИКД уменьшаются показатели по размеру пораженных лимфоузлов. Далее при аналогичном проведении корреляционного анализа по параметрам значения ИКД и уровня поглощения РФЛП пораженных лимфоузлов выявлены значимые очень слабые отрицательные взаимосвязи:  $r = -0.157^*$ ,  $p < 0,05$ . С возрастанием показателя ИКД пораженного лимфоузла снижаются показатели по параметру уровень поглощения РФЛП (рисунок 2).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния увеличения размера или повышенного уровня поглощения РФЛП на увеличение значение ИКД в пораженных лимфоузлах

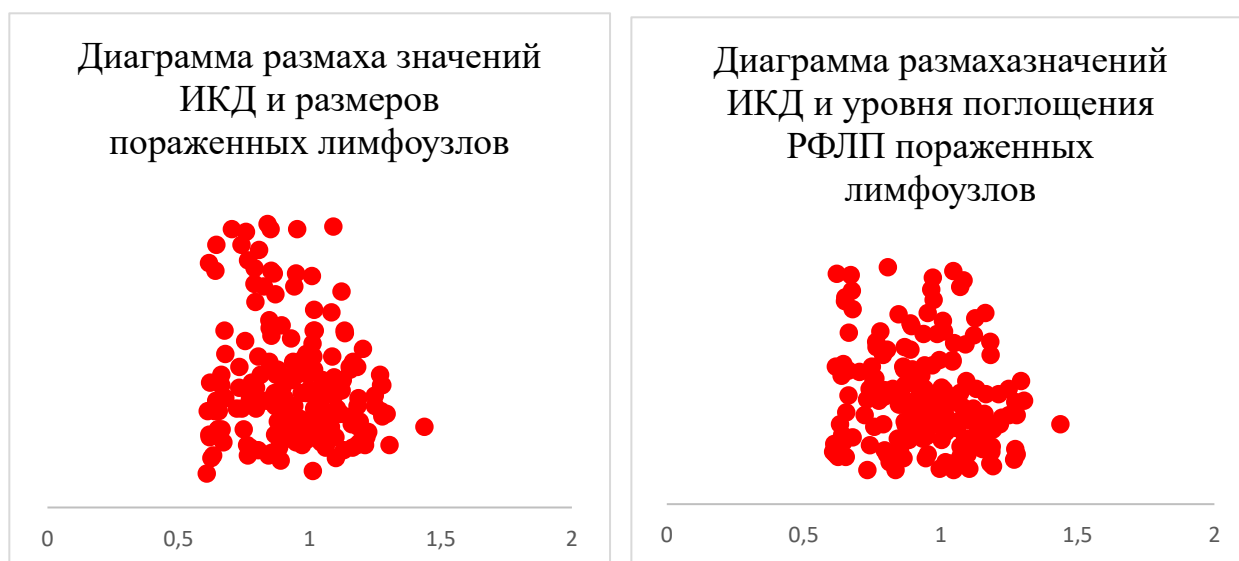


Рисунок 2 — Диаграмма размаха значений параметров ИКД и размеров пораженных лимфоузлов.

### ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА

Сравнивая результаты ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, отмечено, у пациентов с 1 стадией болезни полученные результаты оценки распространенности болезни совпадают на 100%, при этом в ходе анализа не было выявлено ложноположительных или ложноотрицательных результатов в отличие от пациентов с другими стадиями болезни.

По результатам проведения ДВ МРТ у пациентов со 2 стадией заболевания выявлено 3 несовпадения, два из которых являются ложноположительными результатами, один — ложноотрицательным. Ложноотрицательным результатом отсутствие визуализации вовлеченного в процесс лимфоузла области ворот печени, который четко прослеживался на ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и был метаболически активен. Среди ложноположительных результатов первый — у пациента с ДВКЛ подозрение на вовлечение в процесс желудка в виде нечетко прослеживаемого участка визуального утолщения стенок с повышенным сигналом, которые в свою очередь при сравнении с ПЭТ/КТ были метаболически неактивны и без наличия утолщения. Второй ложноположительный результат — по результатам ДВ МРТ у пациента с ФЛ наличие четко прослеживаемого повышенного сигнала от вещества кости в позвоночнике, преимущественно в области грудного отдела позвоночника, который мог соответствовать выявленному поражению костного мозга. При сравнении с данными ДВ МРТ, по ПЭТ/КТ у данного пациента структурных или бесструктурных метаболически активных изменений в этой области не выявлено.

По результатам проведения ДВ МРТ у пациентов с 3 стадией заболевания зафиксированы также 3 случая разногласия — один ложноположительный и два ложноотрицательных. Ложноположительным результатом является наличие диффузного повышенного сигнала в визуально утолщенных стенках желудка, который мог соответствовать вовлечению в процесс, но, как и в случае у пациента со 2 стадией болезни с ДВКЛ, это не было подтверждено. Одним из ложноотрицательных результатов является наличие у пациентки с ФЛ околичревных метаболически активных лимфоузлов, которые четко не визуализируются на изображениях ДВ

По результатам проведения ДВ МРТ у больных с 4 стадией болезни полученные результаты оценки распространенности болезни совпадают в большей степени по сравнению с пациентами со 2 и 3 стадиями за счет распространенности процесса и в меньшей мере по сравнению с 1 стадией, при этом в ходе анализа выявлен единственный ложноположительный отрицательный результат у пациента с ЛМЗ в виде отсутствия явного визуализируемого вовлечения костного мозга, которое четко прослеживалось при использовании ДВ МРТ и не визуализировалось при ПЭТ/КТ и не было подтверждено при биопсии, что было расценено как инверсия костного мозга.

При последующей оценке чувствительность составляет 94,4%, специфичность — 85,1%, положительная прогностическая ценность — 92,6%, отрицательная прогностическая ценность — 88,5%, положительное отношение правдоподобия — 6,1, отрицательное отношение правдоподобия — 0,066. Площадь ROC-кривой составила 0,9445.

Полученные данные, несомненно, свидетельствуют о диагностической эффективности метода ДВ МРТ в первичной оценке распространенности заболевания у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, однако параллельно с этим получены данные, свидетельствующие о несостоятельности использования значений ИКД как самостоятельного критерия объективного поражения лимфоузлов, но при этом возможности использование его как дополнительного фактора при оценке распространенности заболевания; о несостоятельности использования значений ИКД при дифференциальной диагностике стадии заболевания при использовании ДВ МРТ; о нецелесообразности использования значений ИКД в дифференциальной диагностике типов лимфопролиферативных заболеваний.

Кроме того, выявлены случаи, подтверждающие, к сожалению, ограничение диагностических возможностей метода при оценке групп лимфоузлов, располагающихся рядом с областью сердца, или при оценке объективного вовлечения костного мозга в патологический процесс, что в свою очередь может повлиять на первичное стадирование

процесса и, следовательно, на выбор режима терапии, что напрямую влияет на исход заболевания.

Исходя из анализа можно сделать вывод, что метод ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является наилучшим для выявления опухолевого поражения у пациентов с лимфомами, в то же время метод ДВ МРТ может использоваться для оценки распространенности заболевания при отсутствии возможности использования ПЭТ/КТ с ФДГ.

## **ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ МЕТОДА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ 1 И 2 БАЛЛА ПО ПЭТ-ШКАЛЕ**

Сравнивая результаты ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, отмечено, что у пациентов с 1 баллом по ПЭТ-шкале (n=31) полученные результаты совпадают на 100% , при этом в ходе анализа не было выявлено ложноположительных или ложноотрицательных результатов. У пациентов с 2 баллами по ПЭТ-шкале (n=28) выявлено 1 случай несовпадения, у пациента с ТКЛ, который является ложноположительным, обусловленным диффузным повышенным сигналом от тазовых костей, вероятно, за счет реактивных изменений в костном мозге, при этом гиперметаболизма РФЛП и/и или структурных изменений в костях не отмечено. Кроме того, хотелось отметить анизотропное (физиологическое) повышение сигнала на ДВИ в паховых, аксиллярных лимфоузлах, в селезенке у 26 больных, которое не является проявлением болезни или другого патологического процесса.

Далее произведено вычисление значений ИКД, по резидуальным очагам среднее значение ИКД составляет  $1.628 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, медианное значение составляет  $1.703 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. Следующим шагом измерены значения ИКД в неизмененных и не вовлеченных лимфоузлах среди пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале. Среднее значение составляет  $1.555 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, медиана  $1.508 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. Далее проведено сравнение значений ИКД между резидуальными и неизмененными лимфоузлами с пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале с целью сравнения и возможности определения статистически значимой разницы между ними. Среднее значение в группе ИКД резидуальных лимфоузлов составило  $1.628 \pm 0.254 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, среднее значение в группе ИКД не вовлеченных лимфоузлов  $1.555 \pm 0.297$ , эмпирическое значение критерия (U)  $1.324 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, уровень статистической значимости (p) 0.191. Между группами ИКД резидуальных очагов и ИКД неизмененных лимфоузлов не выявлено значимых различий.

При последующей оценке чувствительность метода ДВ МРТ у пациентов составляет 100%, специфичность — 96,77%, положительная прогностическая ценность — 96,55%, отрицательная прогностическая ценность — 100%, положительное отношение

правдоподобия — 31,02, отрицательное отношение правдоподобия — 0. Площадь ROC-кривой составила 0,989.

На основании чего можно сделать несколько вывод о том, что ИКД у пациентов с 1 и 2 баллами с резидуальными очагами не отличается от неизмененных лимфоузлов, следовательно ДВ МРТ может быть применена как диагностический метод, используемый в качестве мониторинга у данной категории пациентов после подтверждения результата на ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

### 3 БАЛЛА ПО ПЭТ-ШКАЛЕ

Среди пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале (n=41) выявлены: 14 человек с ДВКЛ (34,1%), 8 больных с ЛХ (19,5%), 4 с ПМВКЛ (9,8%), 6 пациентов с ТКЛ (15,2%), 12 больных с ФЛ (20,3%), среди них поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 9 (21,9%) больных, внутригрудных лимфоузлов у 14 (34,1%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 3 (7,3%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 10 (24,3%) больных, лимфоузлы малого таза у 5 (12,1%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы не выявлены, экстранодальное поражение выше диафрагмы у 1 (2,4%) больного, экстранодальное поражение ниже диафрагмы не выявлено, поражение селезенки не выявлено, поражение костного мозга не выявлено.

Анализируя и сравнивая результаты ДВ МРТ в выборке (n=41) обнаружено, что по результатам ДВ МРТ поражение лимфоузлов области головы и шеи не выявлено у 2 пациентов из 11, которые были вовлечены по ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (4,8%), поражение внутригрудных лимфоузлов не выявлено у 3 пациентов из 14 (7,3%), периферические лимфоузлы выше диафрагмы вовлечены у 3 (7,3%) человек, поражение лимфоузлов брюшной полости не выявлено у 2 пациента из 10 (4,8%) больных, лимфоузлы малого таза вовлечены у 5 (12,1%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы не выявлены, экстранодальное поражение выше диафрагмы не выявлено у 1 (2,4%) больного, экстранодальное поражение ниже диафрагмы не выявлено, поражение селезенки не выявлено, поражение костного мозга не выявлено. Также хотелось отметить вовлечение ЛГШ у 2 пациентов и вовлечение ЛБП у 1 больного (7,3), без подтверждения наличия повышенного метаболизма по результатам ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

Далее произведено вычисление значений ИКД у всех пациентов с пораженными и непораженными лимфоузлами. Среднее значение ИКД пораженных лимфоузлов составляет  $0.962 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. Среднее значение по размерам пораженных лимфоузлов 38.72 мм, медианное значение составляет 34 мм. Рассчитан средний показатель по параметру накопления РФЛП в пораженных лимфоузлах, его значение 2.636. Среднее значение ИКД у неизмененных и резидуальных лимфоузлов составляет  $1.769 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с.

Далее проведено сравнение значений ИКД пораженных и непораженных лимфоузлов, для сравнения групп между собой был использован критерий Т-Стьюдента для зависимых выборок. Данные представлены в таблице. Среднее значение в группе непораженных и резидуальных лимфоузлов составляет  $1.769 \pm 0.179$ , в группе пораженных лимфоузлов  $0.962 \pm 0.104$ , в результате сравнения были выявлены значимые различия между группами ( $T=22.663$ ,  $p<0,001$ ). При последующей оценке чувствительность метода ДВ МРТ у пациентов составляет 74,07%, специфичность — 78,57%, положительная прогностическая ценность — 3,46%, отрицательная прогностическая ценность — 0,33%, положительное отношение правдоподобия — 2, отрицательное отношение правдоподобия — 0,02. Площадь ROC-кривой составила 0,88.

На основании полученных данных можно сделать выводы о низкой диагностической эффективности метода ДВ МРТ при оценки ответа на лечение у пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале, но при этом также возможности использования ИКД в качестве дополнительного критерия поражения лимфоузлов при оценки ответа на лечение у пациентов с 3 баллами.

#### **4 И 5 БАЛЛОВ ПО ПЭТ-ШКАЛЕ**

Среди пациентов с 4 и 5 баллами зафиксированы также 4 случая разногласия — 2 ложноотрицательных и один ложноположительный. Ложноположительным результатом является повышение сигнала по данным ДВ МРТ в увеличенных лимфоузлов области головы и шеи без наличия подтверждения по результатам ПЭТ/КТ с ФДГ, обусловленных вероятно воспалительными изменениями. Все ложноотрицательные результаты представляют собой отсутствие изменений сигнальных характеристик у пациентов с поражением лимфоузлов, которые имеют повышенный метаболизм РФП по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

Следующим аналогичным шагом измерены интересующие величины. Среднее значение ИКД пораженных лимфоузлов составляет  $0.97 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Среднее значение по размерам очагов поражения составляет 70.59 мм. Среднее значение уровня поглощения РФП составляет 8.421. По значению ИКД в неизмененных лимфоузлах среднее значение составляет  $1.795 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Далее проведено сравнение значений пораженных и непораженных лимфоузлов с целью выявления статистически значимой разницы. В результате выявлены значимые различия между группой не вовлеченных и пораженных лимфоузлов ( $T=17.825$ ,  $p<0,001$ ).

Полученные данные свидетельствуют о возможности использования ИКД в качестве дополнительного критерия поражения лимфоузлов при оценке ответа на лечение у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале.

Учитывая наличие пораженных лимфоузлов больших размеров, далее проведен корреляционный анализ Спирмена с целью поиска возможной связи между значениями ИКД, размерами и уровнем поглощения РФЛП пораженных лимфоузлов. При сравнении величин значения ИКД и размера пораженных лимфоузлов в выборке не выявлены значимые взаимосвязи:  $r = -0.441^*$ ,  $p = 0,12$ . Далее при аналогичном проведении корреляционного анализа по параметрам значения ИКД и уровня поглощения РФЛП пораженных лимфоузлов выявлены значимые очень слабые отрицательные взаимосвязи:  $r = -0.157^*$ ,  $p < 0,05$ . С возрастанием показателя ИКД пораженного лимфоузла снижаются показатели по параметру уровень поглощения РФЛП.

При последующей оценке чувствительность метода ДВ МРТ у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале составляет 84,06%, специфичность — 90%, диагностическая точность — 91,7%, положительная прогностическая ценность — 91,7%, отрицательная прогностическая ценность — 81,8%, положительное отношение правдоподобия — 8,46, отрицательное отношение правдоподобия — 0,171. Площадь ROC-кривой составила 0,96.

#### **АНАЛИЗ ЗНАЧЕНИЙ ИКД НА НАЛИЧИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПОГОРОВОГО ЗНАЧЕНИЯ ВОВЛЕЧЕННОСТИ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ**

На основании полученных данных о наличии статистически значимой разницы значений ИКД в пораженных и непораженных лимфоузлах в заключительной части раздела проведен ROC-анализ изменений значений ИКД с целью определения возможного порогового значения, которое может быть использовано как критерий вовлеченности лимфоузла в патологический процесс. Для анализа использованы результаты пациентов с 3, 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале в выборке ( $n=54$ ). У каждого пациента измерены значения ИКД в пораженных и аналогичных непораженных лимфоузлах, всего проанализировано 69 групп пораженных лимфоузлов. С помощью программного обеспечения автоматически подсчитаны интересующие потенциальные пороговые значения ИКД и результаты их диагностической эффективности. Для расчета использовался 95%-й доверительный интервал.

При общем результате вычисления площадь ROC-кривой составила 0,685, стандартное отклонение 0,145, значение  $p = 0,202$ .

Имея пороговое значение ИКД  $0,730 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , чувствительность составила 98,5%, специфичность 25%, при этом выявлено 64 истинноположительных (ИП) результата, 3 ложноположительных (ЛП), 1 истинноотрицательный (ИО) и 1 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,0615, точность 94,2%. Взяв как интересующее пороговое значение ИКД  $901 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , чувствительность составила

76,9%, специфичность 50%, при этом выявлено 50 истинноположительных (ИП) результата, 2 ложноположительных (ЛП), 3 истинноотрицательный (ИО) и 15 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,461, точность 75,4%. Основываясь на пороговом значении ИКД  $0,919 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, чувствительность составила 66,2%, специфичность 75%, при этом выявлено 43 истинноположительных (ИП) результата, 1 ложноположительных (ЛП), 3 истинноотрицательный (ИО) и 2 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,451, точность 66,7%. Анализируя пороговое значение ИКД  $1,105 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, чувствительность составила 30,5%, специфичность 100%, при этом выявлено 20 истинноположительных (ИП) результата, 0 ложноположительных (ЛП), 4 истинноотрицательный (ИО) и 45 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,692, точность 34,8%.

### **СОЗДАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА ВЫПОЛНЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ — ПЭТ/КТ С 18F-ФДГ И ДВ МРТ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Резюмируя все вышеизложенное в ходе выполненного второго этапа диссертационного исследования заключительным шагом сформулирован и предложен *«Алгоритм лучевой диагностики пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями с использованием ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ-МРТ»*, основывающийся на полученных результатах оценки диагностической точности метода ДВ МРТ при его применении как для первичной оценки распространенности лимфопролиферативного заболевания, так и при оценке ответа на лечение.

Представленный алгоритм подразумевает эффективные действия касательно применения того или иного метода лучевой диагностики в зависимости от имеющейся клинической ситуации. Первым шагом в алгоритме является проведения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ до лечения с целью оценки распространенности заболевания и после проведенного лечения для оценки ответа на проведенную терапию, поскольку ПЭТ/КТ является методом выбора у пациентов с лимфомами. После получения результата с оценкой исследования по 5 бальной ПЭТ-шкале, если у пациента выявлены 3, 4 или 5 баллов, необходимо дальнейшее использование ПЭТ/КТ с ФДГ с целью получения объективной информации о развитии болезни. В случаях, когда у пациентов подтверждена полная ремиссия заболевания, а именно 1, 2 балла по ПЭТ-шкале, назначается ДВ МРТ до момента выявления потенциального прогрессирования заболевания. В данном контексте ДВ МРТ используется для получения объективной информации о состоянии пациента с целью формирования «точки отсчета» для последующих контроля и оценки возможных изменений (рисунок 3).

Алгоритм лучевой диагностики пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями с использованием ПЭТ/КТ с ФДГ и ДВ МРТ

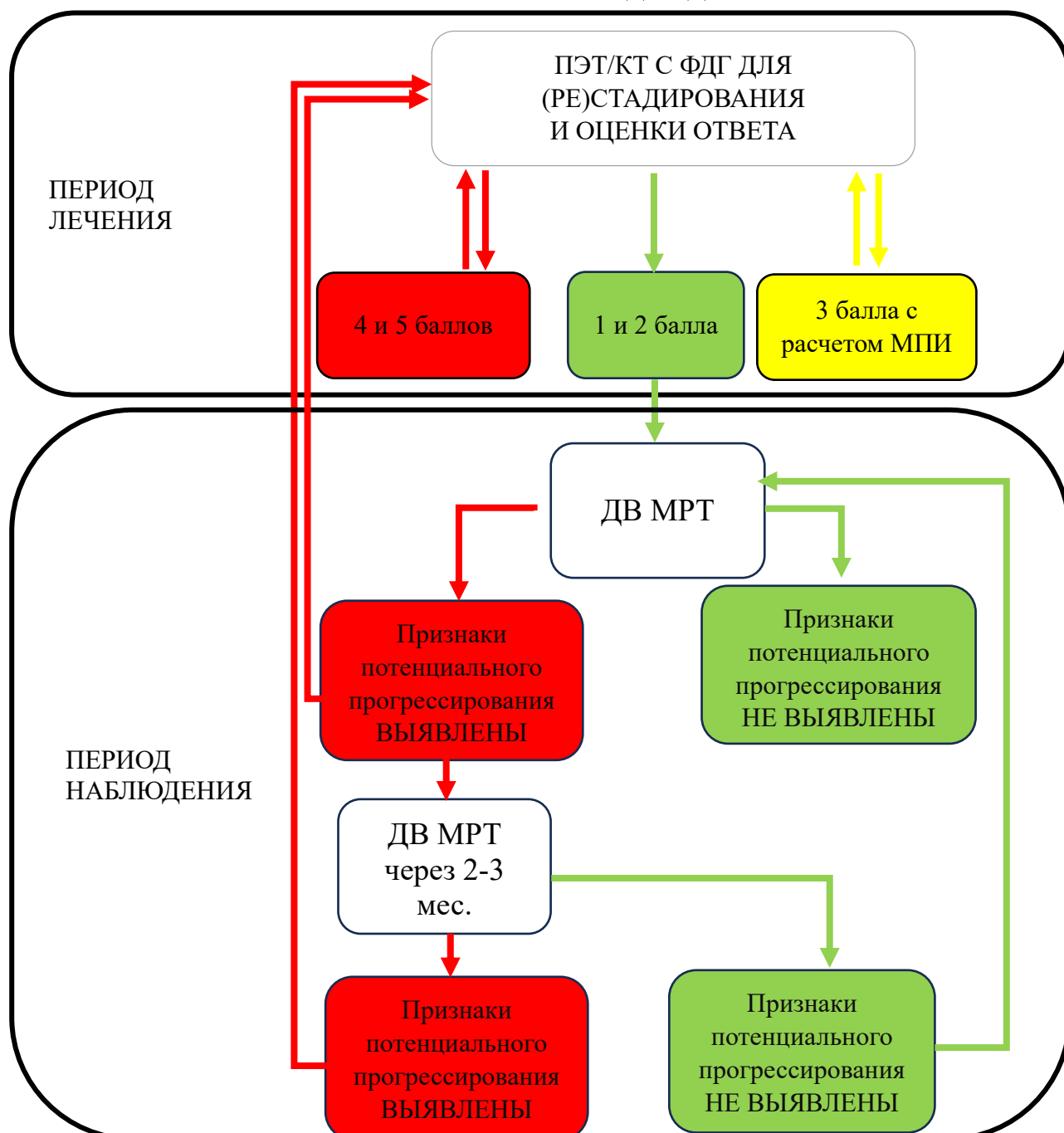


Рисунок 3 – Алгоритм выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с ФДГ и ДВ-МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

При последующих исследованиях ДВ МРТ, если у пациентов не подтверждается потенциальное прогрессирования, остается методом выбора для оценки динамики. Когда у пациента при исследовании отмечено появление увеличенных лимфоузлов или других патологических очагов, которые могут соответствовать прогрессированию заболевания, возможно назначение ДВ МРТ с целью оценки изменений, или назначение ПЭТ/КТ с ФДГ

для объективной оценки и подтверждения прогрессирования болезни, что означает возврат к началу созданного диагностического алгоритма.

Полученные данные, несомненно, свидетельствуют о высокой диагностической точности метода ДВ МРТ и о возможности его использования у пациентов с 1 и 2 баллами или 3 балла по ПЭТ-шкале после проведенного лечения и подтверждают идею данных Rademaker J. с соавт. (2017) о том, что ДВ МРТ может и должно использоваться в качестве оптимального инструмента визуализации для мониторинга индолентных и агрессивных лимфом в состоянии полной ремиссии. Но, несмотря на результаты у пациентов с 1, 2 баллами по ПЭТ-шкале, результаты пациентов с 3, 4 баллами подтверждают ограничение диагностических возможностей метода при оценке потенциального отсутствия ответа на лечение, что в свою очередь может повлиять на течение заболевания за счет несвоевременно принятых решения касательно возможной эскалации необходимого лечения.

В выполненной работе были отмечены как схожие результаты, так и сильно отличающиеся от других авторов. Несмотря на то, что у нас схожие результаты в оценке диагностической точности метода с данными Moskowits С. (2012), Albano В. (2017), отличием от данных работ является то, что мы сравнили ДВ МРТ и ПЭТ/КТ при ПЭТ-позитивных лимфомах.

В ходе анализа по аналогии с данными Mayerhoefer М. (2014), Albano D. с соавт (2016) несмотря на то, что была доказана высокая диагностическая эффективность ДВ МРТ, были отмечены ошибки при оценке небольших очагов поражения в разных областях. Прежде всего это грудная клетка, так же брюшная полость. Так же это очаги поражения, обнаруженные в тканях с физиологически ограниченной анизотропной диффузией в селезенке. Это связано с артефактами, которые могут быть вызваны сердцебиением и дыханием и могут влиять на формирование и расчёт ИКД, во-вторых, связано с трудностями обнаружения очагов поражения в органах с низкими значениями ИКД в нормальных условиях.

Касательно вовлечения лимфоузлов в процесс, для определения стадии заболевания, то в ходе работы руководствовались данными Kharuzhyk S. с соавт. (2020), Santos F. (2021), основанные на применении не только размерного критерий, который составляет 10 мм в коротком измерении, но также повышенный сигнал на ДВИ и визуальное отсутствие жирового компонента в лимфоузле.

Общие значения чувствительности и специфичности в нашем исследовании совпали со средними значениями найденных публикаций: в исследовании Lin С. с соавт. (2010) чувствительность и специфичность в 90 % и 94 % соответственно. В исследовании Mayerhoefer М. с соавт. (2014) чувствительность ДВ МРТ в зависимости от области

пораженного лимфоузла составила 92-97 %, а в отношении стадирования полностью совпала с ПЭТ/КТ у 94 из 100 пациентов. Отдельной важной областью интереса применения ДВ МРТ является неинвазивная оценка поражения костного мозга. Но, к сожалению, в нашей выборке недостаточно данных объективной оценке пользы ДВ МРТ, что является несомненно стимулом для дальнейшего расширения нашего исследования.

В заключительной части диссертационного представлены данные сформированной группы пациентов для внедрения и дальнейшего применения собственных результатов выполненной диссертационной работы. Срок наблюдения за пациентами составил 24 месяца. Возраст пациентов – от 23 до 56 лет. Среди пациентов 12 больных мужского пола и 10 пациенток женского пола. Всем пациентам проведена терапия 1-ой линии. Лучевая терапия проводилась у 4 пациентов. Все результаты ПЭТ/КТ с ФДГ после 2 или 4 курсов или по окончании проведенного лечения оценены по 5-бальной ПЭТ-шкале. По результатам сканирования после проведенного лечения выявлены 18 пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале, 2 больных с 3 баллами, 2 человека с 4 баллами, результатов с 5 баллами по ПЭТ-шкале не выявлено. Среди всех пациентов в группе, у двух, имеющих 3 балла по ПЭТ-шкале после проведенного лечения, измерены и учтены значения уровня накопления РФЛП и опухолевого объема для их использования в вычислении созданного МПИ с целью прогноза течения болезни. У первого пациента с ЛХ МПИ составляет 76,3 %, у второго пациента с ФЛ МПИ составляет 81,9 %, что свидетельствует, из результатов выполненной работы, о положительном прогнозе. В прошедший период наблюдения в течение 24 месяцев у обоих пациентов не выявлено прогрессирования болезни. Поскольку в отобранной группе только два пациента с 3 баллами по ПЭТ-шкале после лечения, и несмотря на положительный прогноз в обоих случаях, целесообразно продолжить и расширить дальнейшее исследование для более корректной оценки пользы созданного МПИ. Всем пациентам с результатами с 1,2 баллами по ПЭТ-шкале после проведенного лечения дополнительно к ПЭТ/КТ с ФДГ выполнено ДВ МРТ с целью формирования «точки отсчета». По итогам исследований отмечено, что общие значения чувствительности составили 96,2 %, специфичности 95,4 %. Всем пациентам было рекомендовано использование ДВ МРТ согласно созданному и предложенному диагностическому алгоритму.

Повторное исследование ДВ МРТ в течение 12 месяцев после окончания лечения проведено у 12 больных, в течение 24 месяцев у 9 больных. У 8 пациентов при проведении исследования в период от 12 до 24 месяцев не выявлено признаков прогрессирования. Один пациент по результатам ДВ МРТ показал отрицательный результат в виде увеличения ранее имевшихся и появления ранее отсутствующих увеличенных лимфоузлов, что послужило

основанием для назначения ПЭТ/КТ с ФДГ. В результате с помощью ПЭТ/КТ с ФДГ подтверждено прогрессирование болезни.

Резюмируя вышеизложенное, основываясь на данных диссертационного исследования, а также на данных отобранной группы, полученные результаты подтверждает идею и свидетельствуют о целесообразности внедрения и дальнейшего рутинного применения среди гематологов, рентгенологов и радиологов итогов выполненной диссертационной работы в виде созданных МПИ и диагностического алгоритма у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

## ВЫВОДЫ

1. Метаболически вычисляемые величины, такие как объем опухолевой массы («%  $\Delta MTV_{\text{перв/отв.}}$ » ККС 0,22,  $p = 0,002$ ) и максимальный уровень поглощения РФЛП («%  $\Delta SUV_{\text{перв/пром.}}$ » ККС 0,23,  $p = 0,015$ ) могут быть дополнительными статистически подтвержденными предикторами, оказывающими влияние на увеличение длительности периодов БСВ и БРВ более 24 месяцев, у пациентов с лимфомами, имеющими после лечения показатель 3 балла по ПЭТ-шкале.

2. На основании полученных данных о статистически значимых различиях, результатах анализа взаимосвязей («%  $\Delta SUV_{\text{перв/пром.}}$ » ККС 0,23,  $p = 0,015$ ; «%  $\Delta MTV_{\text{перв/отв.}}$ » ККС 0,22,  $p = 0,002$ ) и оценки прогностического влияния измеренных метаболических величин («%  $\Delta MTV_{\text{перв/отв.}}$ » КЛР 0,14,  $p = 0,00005$ ; «%  $\Delta SUV_{\text{перв/пром.}}$ » КЛР 0,11,  $p = 0,00020$ ) для прогнозирования длительности периода безрецидивной выживаемости в первые 2 года после лечения у пациентов, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале, создан метаболический прогностический индекс, представляющий собой интегральный показатель, основанный на изменении значений измеренных величин между исследованиями: «МПИ =  $\frac{(\% \Delta MTV_{\text{перв/отв.}} + \% \Delta SUV_{\text{перв/пром.}})}{2} \%_0$ » и позволяющий поделить пациентов на две категории – с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течения болезни.

- Значение ИКД не может использоваться: как самостоятельный критерий поражения лимфоузлов у пациентов с ходжкинской и неходжкинской лимфомами: ЛГШ и ЛБП —  $U = 180,5$ ,  $p < 0,001$ ; ЛГШ и ЛМТ —  $U = 659,5$ ,  $p < 0,01$ ; как возможный дополнительный критерий дифференциальной диагностики разных типов лимфопролиферативных заболеваний: значения ИКД между группами пациентов с ФЛ и ЛМЗ ( $U = 2,355$ ,  $p = 0,022$ ), между другими типами представленных в исследовании лимфом выявлено отсутствие статистически значимой разницы; как возможный дополнительный

критерий при дифференциальной диагностике стадирования заболевания: значения ЛГШ (U) = 1007, p = 0,11; ВГЛУ (U) = 967.

3. Метод ДВ МРТ у пациентов с лимфомами имеет высокую диагностическую эффективность, в особенности после лечения у пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале: чувствительность 90,9%, 92,3%, положительная прогностическая ценность 84,8%, отрицательная прогностическая ценность 95,6%, положительное отношение правдоподобия 12,2, отрицательное отношение правдоподобия 0,101. Для больных с 3 баллами по ПЭТ-шкале чувствительность метода ДВ МРТ 74,07%, специфичность — 78,57%. У пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале ДВ МРТ у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале чувствительность 84,06%, специфичность — 90%, диагностическая точность — 91,7%, положительная прогностическая ценность — 91,7%.

4. На основании полученных данных о диагностической точности метода ДВ МРТ создан диагностический алгоритм выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, основанный на внедрении созданного МПИ и ДВ МРТ в лечебно-диагностический процесс и на рациональном подходе к использованию ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ после проведенного лечения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале, рекомендуется измерять не только уровень поглощения РФЛП, но так же величину метаболического опухолевого объема, так же дельты описанных величин между исследованиями и их изменения в динамике.

2. Пациентам, имеющим после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале, с измеренными величинами метаболического опухолевого объема и уровня поглощения РФЛП, рекомендуется использовать разработанный метаболически прогностический индекс с целью определения прогноза болезни для выявления больных с потенциально более длительным периодом БРВ.

3. Пациентам с лимфомами после лечения и исследования ПЭТ/КТ с ФДГ, у которых по результатам ПЭТ/КТ с ФДГ подтверждены 1,2 балла по ПЭТ-шкале рекомендуется использовать ДВ МРТ до момента выявления потенциального прогрессирования заболевания.

4. При последующих исследованиях ДВ МРТ, если у пациентов не подтверждается потенциальное прогрессирование, рекомендуется дальнейшее применение ДВ МРТ.

5. В случаях, когда у пациента при исследовании отмечено появление увеличенных лимфоузлов или других патологических очагов, которые могут соответствовать потенциальному прогрессированию заболевания, рекомендуется назначение ДВ МРТ через 2-3 месяца с целью оценки изменений, или назначение ПЭТ/КТ с ФДГ для объективной оценки и подтверждения прогрессирования основного заболевания, что означает возврат к началу созданного диагностического алгоритма.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABVD – схема терапии с использованием доксорубицина, блеомицина, винбластина и дакарбазина

BEACOPP esc – схема терапии с использованием блеомицина, этопозида, доксорубицина, циклофосфамида, винкристина, прокарбазина, преднизолона

DA-R-EPOCH - схема терапии с использованием ритуксимаба, этопозида, доксорубицина, винкристина, циклофосфамида, преднизолона.

GEMOX – схема терапии с использованием ритуксимаба, гемцитабина, оксалиплатина

R-BAC – схема терапии с использованием ритуксимаба, бендамустина и цитарабина

R-CHOP – схема терапии с использованием ритуксимаба, доксорубицина, циклофосфамида, винкристина, этопозида, преднизолона

R-CHOP – схема терапии с использованием ритуксимаба, доксорубицина, циклофосфамида, винкристина, преднизолона

R-CHOP (RB) – схема терапии с использованием доксорубицина, циклофосфамида, винкристина, преднизолона, ритуксимаба и бендамустина

R-DHAP – схема терапии с использованием ритуксимаба, дексаметазона, цитарабина, цисплатина

R-ICE – схема терапии с использованием ритуксимаба, ифосфамида, карбоплатина, этопозида

аутоТГСК – аутологичная трансплантация стволовых клеток

БРВ – выживаемость без прогрессирования

ВГЛУ – внутригрудные лимфоузлы

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома

ИКД – индекс коэффициента диффузии

КМ – костный мозг

ЛГШ – лимфоузлы головы и шеи

ЛМЗ – лимфома из клеток мантийной зоны

ЛМТ – лимфоузлы малого таза

ЛХ – лимфома Ходжкина

МПИ – метаболический прогностический индекс

МРТ – магнитно-резонансная томография

нХЛ – неходжкинские лимфомы

ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность

пКМ – поражение костного мозга

ПЛВД – периферические лимфоузлы выше диафрагмы

ПЛНД – периферические лимфоузлы ниже диафрагмы

ПМВКЛ – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома

ППЦ – положительная прогностическая ценность

ПрБ – прогрессирование болезни

пС – поражение селезенки

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

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

РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат

ТКЛ – Т-клеточная лимфома

ФЛ – фолликулярная лимфома

ЭНПВД – экстранодальное поражение выше диафрагмы

ЭНПНД – экстранодальное поражение ниже диафрагмы

#### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

1. ПЭТ/КТ при диагностике лимфом / С.А. Алексеев, В.Н. Троян, О.А. Рукавицын, А.А. Трефилов // REJR 2025; 15(2):120-131. DOI: 10.21569/2222-7415-2025-15-2-120-131.

2. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография как альтернатива позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой у пациентов с лимфомами. Обзор литературы и клинические наблюдения / С. А. Алексеев, В. Н. Троян, О. А. Рукавицын, А. А. Трефилов // Онкогематология. – 2025. – Т. 20, № 1. – С. 65-72. – DOI 10.17650/1818-8346-2025-20-1-65-72. – EDN RGGXVG.

3. Алексеев, С. А. Влияние метаболических величин на длительность безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфомами, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале: ретроспективное исследование / С. А. Алексеев, В. Н. Троян, О.

А. Рукавицын // Лучевая диагностика и терапия. – 2025. – № 2(16). – С. 84-94. – DOI 10.22328/2079-5343-2025-16-2-84-94. – EDN FPPKKG.

4. Алексеев, С. А. Влияние изменения опухолевого объема и уровня поглощения фтордезоксиглюкозы на длительность периода выживаемости без прогрессирования у пациентов с лимфомами / С. А. Алексеев, В. Н. Троян, О. А. Рукавицын // Медицинская визуализация. – 2025. – Т. 29, № 3. – С. 107-116. – DOI 10.24835/1607-0763-1551. – EDN YJLUDW.

5. Алексеев, С. А. Измеряемый коэффициент диффузии разных групп пораженных лимфоузлов у пациентов с лимфомами как возможный самостоятельный критерий вовлечения в патологический процесс / С. А. Алексеев, В. Н. Троян, О. А. Рукавицын, Д. В. Давыдов // Медицинский вестник ГВКГ. – 2025. – Т. 19, № 3. – С. 22-25. – DOI 10.53652/2782-1730-2025-6-3-22-27.

6. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024624603 Российская Федерация. Применение методов ДВ-МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями : № 2024624420 : заявл. 14.10.2024 : опубл. 21.10.2024 / С. А. Алексеев. – EDN LNQKBQ.

7. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024624724 Российская Федерация. База данных пациентов с метаболическими величинами ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ : № 2024624523 : заявл. 18.10.2024 : опубл. 30.10.2024 / С. А. Алексеев. – EDN WRHDCB.

8. Патент на промышленный образец № 147025 Российская Федерация. Схема "Алгоритм выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ-МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями" : заявл. 20.10.2024 : опубл. 14.04.2025 / С. А. Алексеев. – EDN WRPNUW.

9. Трудности дифференциальной диагностики первичной лимфомы головного мозга с использованием лучевых методов исследования. Клинический случай / О. Н. Писаревская, С. А. Алексеев, В. Н. Троян [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2024. – Т. 10, № 4. – С. 564-571. – DOI 10.34883/PI.2024.10.4.009. – EDN UVBZMV.

10. Имплант-ассоциированная анапластическая Т-клеточная лимфома. Актуальное состояние проблемы, собственный клинический опыт / А. А. Рукавицын, А. М. Ковригина, А. А. Самойлова [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2023. – Т. 9, № 1. – С. 82-93. – DOI 10.34883/PI.2023.9.1.010. – EDN KIJQRF.

11. ПЭТ/КТ при синдроме Рихтера. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения / С. А. Алексеев, В. Н. Троян, О. А. Рукавицын // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 81-90. – DOI 10.34883/PI.2022.8.1.006. – EDN FPADNF.

12. Гематология: национальное руководство / О. А. Рукавицын, В. Ю. Удальева, Т. А. Агеева [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2024. – 916 с. – ISBN 978-5-9704-8188-2. – DOI 10.33029/9704-8188-2-GEM-2024-1-916. – EDN CELAAZ.

13. Лучевая диагностика при заболеваниях системы крови / О. А. Рукавицын, В. Н. Троян, Е. В. Крюков [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2021. – 224 с. – ISBN 978-5-9704-6333-8. – DOI 10.33029/9704-6333-8-DIA-2021-1-224. – EDN SCTIKC.

14. ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ / С. А. Алексеев, В. Н. Троян, О. А. Рукавицын // Сборник тезисов XV международного конгресса «Невский радиологический форум» 2024 / Балтийский медицинский образовательный центр, 2024.— 208 с. . УДК 616-006-073; ББК 53.6+57.3 – DOI: 10.22328/2079-5343-2024-15-S-76-98.

15. ПРИМЕНЕНИЕ ДВ МРТ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ / С.А. Алексеев, В. Н. Троян, О.А. Рукавицын // Сборник тезисов XVI международного конгресса «Невский радиологический форум».— СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2025.— 282 с. УДК 616-053-073.75; ББК 53.6+57.3 – DOI: 10.22328/2079-5343-2024-15-S-99-114

16. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ / С.А. Алексеев, В.Н. Троян, О.А. Рукавицын // Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции. NT + ME`25. – ISBN 978-5-6044060-5-2 (Гурзуф, июнь 2025) – С. 193-197. DOI 10.47501/978-5-6044060-5-2.193-197

17. Алексеев, С. А. Применение ДВ-МРТ у пациентов с лимфомами / С. А. Алексеев, В. Н. Троян, О. А. Рукавицын // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов : Сборник тезисов, Москва, 06–08 ноября 2024 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2024. – С. 172. – EDN VKAMVQ.

Подписано в печать: 11.02.2026  
Объем: 1,5 усл.п.л.  
Тираж: 100 экз. Заказ № 7665  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.102, стр. 1  
(495) 973-28-32 [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)