

ISSN 2079-5343

Научно-практический рецензируемый журнал

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

Магнитно-резонансная томография, ультразвуковая диагностика, рентгенология, компьютерная томография, ядерная медицина, лучевая терапия

Ядерная медицина

Тераностика — платформа мультимодальных решений

Рентгено-диагностика

Хронические завороты желудка

МРТ

Дифференциальная диагностика когнитивных расстройств

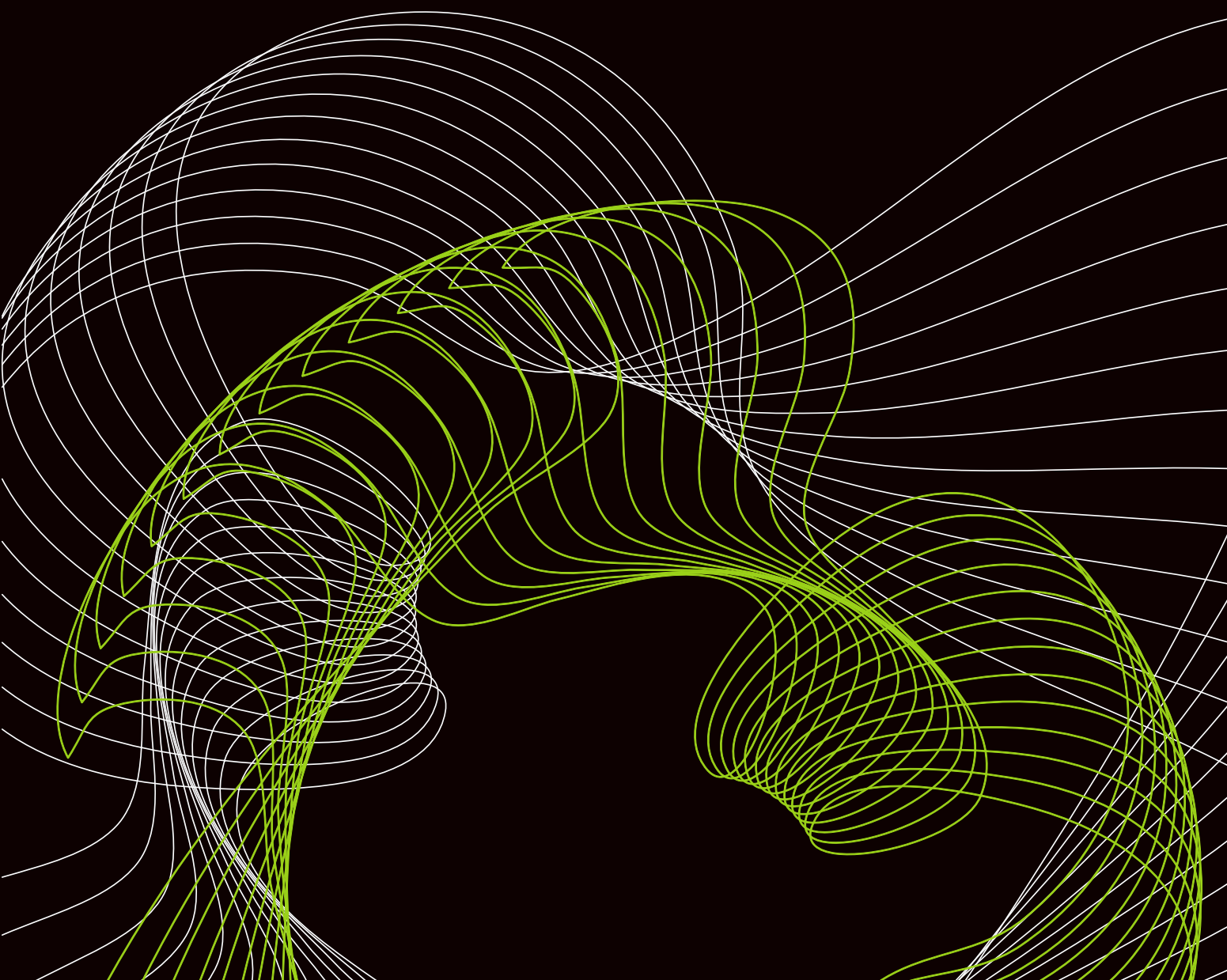
Организация службы

Санкт-Петербург 2022: лучевая диагностика в цифрах и фактах

№

2023 г.

2 (14)



Научно-практический рецензируемый журнал

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

Магнитно-резонансная томография, ультразвуковая диагностика, рентгенология, компьютерная томография, ядерная медицина, лучевая терапия

Учредители: Санкт-Петербургское радиологическое общество,
Санкт-Петербург, Россия

Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН,
Санкт-Петербург, Россия

Балтийский медицинский образовательный центр,
Санкт-Петербург, Россия

№ 2⁽¹⁴⁾
2023

Главный редактор

Трофимова Татьяна Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора

Румянцев Павел Олегович

доктор медицинских наук, профессор,
Группа компаний «Мой медицинский центр», Санкт-Петербург, Россия

Рыжкова Дарья Викторовна

доктор медицинских наук, профессор РАН,
Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

Железняк Игорь Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор,
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук: 3.1.6 — Онкология, лучевая терапия (медицинские науки); 3.1.18 — Внутренние болезни (медицинские науки); 3.1.20 — Кардиология (медицинские науки); 3.3.3 — Патологическая физиология (медицинские науки); 3.1.10 — Нейрохирургия (медицинские науки); 3.1.25 — Лучевая диагностика (медицинские науки)

Журнал включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, базы данных Global Health, Google Scholar, в Российский индекс научного цитирования www.elibrary.ru

Издатель: Балтийский медицинский образовательный центр

Почтовый адрес журнала: 191024, Невский пр., д. 137, лит. А,
пом. 22-Н. оф. 10Г, Санкт-Петербург, Россия, тел.: +7 921 956-92-55
<http://radiag.bmoc-spb.ru/jour>
e-mail: ooo.bmoc@mail.ru

Объединенный каталог
«Пресса России» 42177

Редколлегия журнала

<i>Багненко Сергей Фёдорович</i>	— доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
<i>Багненко Сергей Сергеевич</i>	— доктор медицинских наук, доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
<i>Беликова Мария Яковлевна</i>	— доктор медицинских наук, Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия
<i>Беляков Николай Алексеевич</i>	— доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
<i>Важенин Андрей Владимирович</i>	— доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
<i>Вебер Виктор Робертович</i>	— доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия
<i>Долгушин Борис Иванович</i>	— доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия
<i>Завадовская Вера Дмитриевна</i>	— доктор медицинских наук, профессор, Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия
<i>Котляров Пётр Михайлович</i>	— доктор медицинских наук, профессор, Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва Россия
<i>Лишманов Юрий Борисович</i>	— доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия
<i>Лукина Ольга Васильевна</i>	— доктор медицинских наук, доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
<i>Пронин Игорь Николаевич</i>	— доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, Россия
<i>Рахимжанова Раушан Ибжановна</i>	— доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель РК, академик Академии профилактической медицины, Медицинский университет Астана, Нур-Султан, Казахстан
<i>Риенмюллер Райнер</i>	— доктор медицинских наук, профессор, г. Грац, Австрия
<i>Рицо Стефания</i>	— доктор медицинских наук, Клиника радиологии, Лугано, Швейцария
<i>Синицын Валентин Евгеньевич</i>	— доктор медицинских наук, профессор, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия
<i>Станжевский Андрей Алексеевич</i>	— доктор медицинских наук, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия
<i>Сухова Марина Борисовна</i>	— доктор медицинских наук, доцент, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия
<i>Труфанов Геннадий Евгеньевич</i>	— доктор медицинских наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия
<i>Тулупов Андрей Александрович</i>	— доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск, Россия
<i>Тюрин Игорь Евгеньевич</i>	— доктор медицинских наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия
<i>Усов Владимир Юрьевич</i>	— доктор медицинских наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина, Новосибирск, Россия
<i>Филиппо Дель Гранде</i>	— доктор медицинских наук, профессор, Клиника радиологии, Лугано, Швейцария
<i>Чибисова Марина Анатольевна</i>	— доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургский институт стоматологии последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

scientific peer-reviewed journal

DIAGNOSTIC RADIOLOGY AND RADIOTHERAPY

Magnetic resonance imaging, diagnostic ultrasound, roentgenology, computed tomography, nuclear medicine, radiotherapy

Founders: St. Petersburg Society of Radiology, St. Petersburg, Russia

N. P. Bechtereva Institute of the Human

Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Baltic Medical Educational Center, St. Petersburg, Russia

No. **2**⁽¹⁴⁾
2023

Editor-in-chief

Trofimova, Tatyana Nikolaevna

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Pavlov First State Medical University of St. Petersburg,

N. P. Bechtereva the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Associates Editor

Rumyantsev, Pavel Olegovich

Dr. of Sci. (Med.), Professor,
Group of Clinics «My Medical Center», St. Petersburg, Russia

Ryzhkova, Daria Victorovna

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences,
The National Medical Research Centre of V. A. Almazov, St. Petersburg, Russia

Executive Secretary

Zheleznyak, Igor Sergeevich

Dr. of Sci. (Med.), Professor,
S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

The journal is included in the List of reviewed scientific journals of higher attestation Commission for publication
of basic scientific results of theses database of the Russian Science Citation Index (RSCI), Global Health, Google Scholar,
abstract journal and database VINITI

Publisher: Baltic Medical Educational Center

Mailing address of the journal: 191024, Nevskiy pr., 137, Lit. A,
pom. 22-N. of. 10G, St. Petersburg, Russia, tel.: +7 921 956-92-55
<http://radiag.bmoc-spb.ru/jour>
e-mail: ooo.bmoc@mail.ru

Union Catalogue
«The Russian Press» **42177**

Editorial Board

- Sergey F. Bagnenko* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Science, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
- Sergey S. Bagnenko* — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, the National Medical Research Centre of Oncology of N. N. Petrov, St. Petersburg, Russia
- Mariya Ya. Belikova* — Dr. of Sci. (Med.), Hospital for War Veterans, St. Petersburg, Russia
- Nikolay A. Belyakov* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Science, Honored Worker of Science, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
- Andrey V. Vazhenin* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Science, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
- Victor R. Veber* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, The Novgorod State University of Yaroslav Mudriy, V. Novgorod, Russia
- Boris I. Dolgushin* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, the National Medical Research Centre of Oncology of N. N. Blokhin, Moscow, Russia
- Vera D. Zavadovskaya* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, the Siberian State Medical University, Tomsk, Russia
- Pyotr M. Kotlyarov* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, the Russian Research Centre of Radiology, Moscow, Russia
- Yuri B. Lishmanov* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Worker of Science, National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia
- Olga V. Lukina* — Dr. of Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
- Igor N. Pronin* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, the National Medical Research Centre of Neurosurgery of N. N. Burdenko, Moscow, Russia
- Raushan I. Rakhimzhanova* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Science, Academician of the Academy of Preventive Medicine, the Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan
- Reinmuller Rainer* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Graz, Austria
- Rizzo Stefania* — Dr. of Sci. (Med.), Radiology Clinic, Lugano, Switzerland
- Valentin Ye. Sinitsyn* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, the Moscow State University of M. V. Lomonosov, Moscow, Russia
- Andrei A. Stanzhevskii* — Dr. of Sci. (Med.), Russian Research Centre of Radiology and Surgical Techniques of A. M. Granov, Saint-Petersburg, Russia
- Marina B. Sukhova* — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, the National Research Nizhniy Novgorod State University of N. I. Lobachevskiy, Nizhniy Novgorod, Russia
- Gennadiy Ye. Trufanov* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, the National Medical Research Centre of V. A. Almazov, St. Petersburg, Russia
- Andrey A. Tulupov* — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Science, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, The Institute International Tomography Center of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
- Igor Ye. Tyurin* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, the National Medical Research Centre of Oncology of N. N. Blokhin, Moscow, Russia
- Wladimir Yu. Ussov* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, the Academician E. N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia
- Filippo Del Grande* — Dr. of Sci. (Med.), Radiology Clinic, Lugano, Switzerland
- Marina A. Chibisova* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg Dentistry Institute of Postgraduate Education, St. Petersburg, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА АГРЕССИВНЫХ ФОРМ РАКА: АЛЬЯНС СПЕЦИАЛИСТОВ, ТЕХНОЛОГИЙ И ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА. 7
П. О. Румянцев

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- ТЕРАНОСТИКА ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР. 15
О. Е. Молчанов, Д. Н. Майстренко, А. А. Станжевский
- ПЭТ/КТ С РАЗЛИЧНЫМИ РАДИОФАРМПРЕПАРАТАМИ В ДИАГНОСТИКЕ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР. 31
Н. В. Центр, А. Э. Эртман, Д. В. Рыжкова
- РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ЗАВОРОТОВ ЖЕЛУДКА: СЕРИЯ СЛУЧАЕВ. 42
М. К. Михайлов, Д. А. Абдулхакова, Р. А. Абдулхаков, Д. В. Бурба, З. Ф. Мазитова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- ДОСТОВЕРНОСТЬ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ И ПЕРФУЗИОННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И УСЛОВНО-ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. 48
Р. С. Талыбов, Т. Н. Трофимова, Р. И. Тамразов, И. В. Швецов, В. В. Мочалов, В. В. Спасенников, Р. И. Дубошинский
- МЕТОД ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА: КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. 64
И. К. Стулов, Н. И. Ананьева, Л. В. Лукина, Н. М. Залуцкая, Н. А. Гомзякова, А. Я. Вукс
- ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДИАПАЗОН ПОЧКИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. 74
К. А. Чиглинцев, А. В. Зырянов, А. Ю. Чиглинцев, А. А. Макарян
- ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ НА ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ: КОГОРТНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. 83
Л. В. Башкиров, Н. М. Тоноян, Т. А. Берген

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

- СИНДРОМ ФОН ГИППЕЛЯ–ЛИНДАУ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. 93
А. В. Хайриева, Н. В. Тарбаева, Н. Н. Волеводз, Л. Д. Ковалевич, К. А. Комшилова, Н. М. Платонова, Н. В. Латкина, Н. С. Кузнецов, В. Ю. Калашников, Н. Г. Мокрышева

ОРГАНИЗАЦИЯ СЛУЖБЫ И ОБРАЗОВАНИЕ

- ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 2022 ГОДУ: АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЛУЖБЫ. 102
О. В. Козлова, Т. Н. Трофимова

ЮБИЛЕЙ

- МИХАИЛ СОЛОМОНОВИЧ КАМЕНЕЦКИЙ — 90 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ. 113

CONTENTS

EDITORIAL

- EARLY DIAGNOSTICS OF AGGRESSIVE CANCERS: ALLIANCE OF PHYSICIANS,
TECHNOLOGIES AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE 7
P. O. Rumiantsev

LECTURES AND REVIEWS

- THERANOSTICS OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: A REVIEW 15
O. E. Molchanov, D. N. Maystrenko, A. A. Stanzhevskii
- PET/CT WITH VARIOUS RADIOPHARMACEUTICALS IN THE COMPLEX DIAGNOSIS
OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA: A REVIEW 31
N. V. Tsentz, A. E. Ertman, D. V. Ryzhkova
- X-RAY DIAGNOSTICS OF THE CHRONIC GASTRIC VOLVULUS: A SERIES OF CASES 42
M. K. Mikhaylova, D. A. Abdulkhakova, R. A. Abdulkhakov, D. V. Burba, Zulfia F. Mazitova

ORIGINAL RESEARCH

- RELIABILITY OF DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING AND PERFUSION PARAMETERS
IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MALIGNANT AND CONSIDERED BENIGN
INTRACRANIAL TUMORS: A SINGLE-CENTER STUDY 48
*R. S. Talybov, T. N. Trofimova, R. I. Tamrazov, I. V. Shvetsov, V. V. Mochalov,
V. V. Spasennikov, R. I. Duboshinsky*
- METHOD OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT
OF VARIOUS ORIGINS: CROSS SECTIONAL STUDY 64
I. K. Stulov, N. I. Ananyeva, L. V. Lukina, N. M. Zalutskaya, N. A. Gomzyakova, A. Ya. Vuks
- FUNCTIONAL RANGE OF THE KIDNEY AFTER A LOW-SEVERITY INJURY:
A RANDOMIZED STUDY 74
K. A. Chiglintsev, A. V. Zyryanov, A. Yu. Chiglintsev, A. A. Makarian
- OPTIMISATION OF A DIAGNOSTIC MODEL TO PREDICT THE EFFECTIVENESS
OF CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER IN A GROUP OF PATIENTS
WITH COMORBID CONDITIONS: COHORT SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY 84
L. V. Bashkirova, N. M. Tonoyana, T. A. Bergen

PRACTICAL CASES

- VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME: A CLINICAL CASE 93
*A. V. Hajrieva, N. V. Tarbaeva, N. N. Volevodz, L. D. Kovalevich, K. A. Komshilova,
N. M. Platonova, N. V. Latkina, N. S. Kuznecov, V. Yu. Kalashnikov, N. G. Mokrysheva*

SERVICES MANAGEMENT AND EDUCATION

- RADIATION DIAGNOSTICS IN ST. PETERSBURG IN 2022: ANALYSIS OF THE ACTIVITY OF THE
SERVICE 102
O. V. Kozlova, T. N. Trofimova

ANNIVERSARY

- MIKHAIL SOLOMONOVICH KAMENETSKY — 90 YEARS SINCE HIS BIRTH 113

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ / EDITORIAL

УДК 616.65-006

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-7-14>

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА АГРЕССИВНЫХ ФОРМ РАКА: АЛЬЯНС СПЕЦИАЛИСТОВ, ТЕХНОЛОГИЙ И ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

П. О. Румянцев^{ID*}

Группа клиник «Мой медицинский центр», Санкт-Петербург, Россия

Одной из наиболее распространенных причин снижения продолжительности и качества жизни среди населения являются злокачественные новообразования (ЗНО), обладающие высокой биологической агрессивностью. Повысить выявляемость агрессивных ЗНО на ранней, потенциально излечимой, стадии опухоли можно только посредством специализированной диспансеризации групп высокого риска среди населения, с учетом пола, возраста, наследственной предрасположенности, влияния канцерогенных и иных факторов. В этой связи нарастает необходимость междисциплинарной коммуникации, улучшения диагностических и терапевтических технологий, альянса врачей, биологов, химиков, физиков, инженеров и математиков для симбиоза в развитии биотехнологий, алгоритмов машинного обучения, пополнения доказательной базы и совершенствования вспомогательных ресурсов искусственного интеллекта. Статья посвящена анализу стоящих перед современной биомедициной задач и путей их решения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: искусственный интеллект, рак, группы риска, биомедицина, проактивная диагностика

*Для корреспонденции: Румянцев Павел Олегович, pavelrum@gmail.com

Для цитирования: Румянцев П.О. Ранняя диагностика агрессивных форм рака: альянс специалистов, технологий и искусственного интеллекта // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 7–14, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-7-14>.

EARLY DIAGNOSTICS OF AGGRESSIVE CANCERS: ALLIANCE OF PHYSICIANS, TECHNOLOGIES AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Pavel O. Rumiantsev^{ID*}

Group of clinics «My Medical Center», St. Petersburg, Russia

One of the most common threats to reducing the duration and quality of life among the population is malignant tumors, which have high biological aggressiveness. It is possible to increase the detection of aggressive tumors at an early, potentially curable, stage of the tumor only through specialized medical examination of high-risk groups among the population, taking into account gender, age, hereditary predisposition, the influence of carcinogenic and other factors. In this regard, there is a growing need for interdisciplinary communication, improvement of diagnostic and therapeutic technologies, an alliance of doctors, biologists, chemists, physicists, engineers and mathematicians for symbiosis in the development of biotechnologies, machine learning algorithms, replenishment of the evidence base and improvement of auxiliary resources of artificial intelligence. The article is devoted to the analysis of the challenges facing modern biomedicine and ways to solve them.

KEYWORDS: artificial intelligence, cancer, risk groups, biomedicine, proactive diagnostics

*For correspondence: Pavel O. Rumiantsev, pavelrum@gmail.com

For citation: Rumyantsev P.O. Early diagnostics of aggressive cancers: alliance of physicians, technologies and artificial intelligence // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 7–14, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-7-14>.

Рак является одной из лидирующих причин инвалидизации и смертности во всем мире. Агрессивность клинического течения злокачественных новообразований (ЗНО) вариабельна, но только стадия на момент выявления агрессивных форм опухолей влияет на возможность излечения, а также на прогноз ответа на лечение. Выявление злокачественной солидной опухоли на начальной стадии, когда опухоль не проросла вглубь и не дала метастазов, предоставляет возможность прецизионной терапии с помощью хирургического удаления, дистанционной лучевой или брахитерапии, физического разрушения (лазерной, радиочастотной, криогенной и прочих видов абляции). Повысить выявляемость ЗНО на ранней стадии можно посредством специализированной диспансеризации населения, особенно групп высокого риска, с учетом возраста, наследственной предрасположенности и влияния канцерогенных факторов. ЗНО различной локализации и природы имеют различный потенциал биологической агрессивности, ответа на лечение, характеризуются различной гетерогенностью очагов одной и той же опухоли, риском развития резистентности. Диапазон биологической и клинической вариабельности чрезвычайно высок даже внутри одной локализации. Например, папиллярные микрокарциномы щитовидной железы чаще всего имеют латентное клиническое течение и выявляются случайно на вскрытии (с частотой до 33%), а анапластический рак того же органа всегда имеет крайне агрессивное клиническое течение и низкую выживаемость [1–5].

Лечение рака на поздней стадии при прочих равных более дорогостоящее, длительное, менее эффективное и безопасное, чем на ранней стадии. Система здравоохранения априори заинтересована в совершенствовании ранней диагностики агрессивных и жизнеугрожающих форм рака. В отличие от подхода, основанного на появлении у пациентов симптомов, проактивная стратегия позволяет повышать эффективность и безопасность лечения на более ранней, не диссеминированной и потенциально радикально излечимой стадии опухоли, а также экономическую отдачу посредством меньших затрат на лечение, сохранение жизни и здоровья [6–8].

Появление возможности выявлять рак на ранней стадии вытекает из достижений в понимании причин его развития, которые имеют как общие закономерности, так и специфические органно-тканевые, генетические, канцероген-индуцированные и прочие особенности. С возрастом в ответ на стресс и канцерогенные факторы клетки накапливают изменения в ДНК, приводящие к нарушениям, которые долгое время не отражаются на физиологии и функции тканей и самих клеток. Концепция проактивной диагностики ЗНО состоит в том, чтобы обнаружить эти специфические изменения в клетках, включая клетки крови, и распознать предрак

или рак *in situ*, до начала прорастания опухоли в соседние ткани, а также миграции (метастазирования) в лимфатические или кровеносные сосуды. Однако есть проблемы с точностью в распознавании клеток и свойственных раку молекулярных изменений в них. Например, известно, что здоровые ткани накапливают мутации в ДНК, в том числе в онкогенах, по мере старения, но неизвестно, какие из них будут индолентными и не станут угрожать здоровью и жизни на всем ее протяжении, а какие проявят агрессивное клиническое течение. Последние растут и метастазируют быстро, их еще называют «рожденными быть плохими» (англ. «born to be bad»). Именно они должны быть выявлены как можно раньше, распознаны и пролечены на локализованной стадии, причем обследования должны проводиться так часто, чтобы не упустить момент. При этом клетки рака могут быть гетерогенными у одного и того же пациента, поэтому так важно понимать клеточную и молекулярную разнородность для определения прогноза и выбора оптимальной лечебной тактики [8–11].

К сожалению, ранних и специфичных симптомов рака не существует, и выявить опухоль на ранней стадии на основе жалоб получается очень редко. Чаще всего рак на ранней стадии обнаруживается «случайно», при самостоятельном профилактическом или регулярном диспансерном обследовании по месту работы. Впервые понятие скрининга введено экспертами ВОЗ Wilson и Junger в 1968 г. Оно принципиально не изменилось. Требования к проактивному обследованию («скринингу») бессимптомных пациентов:

выявлять клинически значимую патологию, а не случайные находки (инциденталомы);

лечение должно быть минимально инвазивным и/или минимально токсичным, насколько это возможно;

тестирование должно быть направлено на тех, кто получит от него наибольшее преимущество, включая социально незащищенные группы, которые могут иметь ограниченный доступ к услугам здравоохранения. Все стремятся к упрощению, доступности и бюджетности программ ранней диагностики жизнеугрожающих заболеваний. Не существует и вряд ли возможен универсальный и подходящий для любого рака набор диагностических тестов, кроме того, необходимо учитывать индивидуальные риски пациента. Существующие популяционные программы раннего выявления рака молочной железы по маммографии, рака шейки матки по цервикальным мазкам, рака толстой кишки по фекальному иммунохимическому тесту, рака предстательной железы по уровню ПСА акцентируются на группах риска по полу и возрасту. Возрастные группы могут варьировать в разных странах, при этом скрининг-тесты должны быть простыми, доступными и бюджетными. Хотя это и затратно для государства,

системы здравоохранения понимают стратегический медико-экономический выигрыш и обеспечивают доступность радикального и минимально травматичного лечения пациентов с выявленным на ранней стадии раком [12–13].

Систематические программы раннего выявления клинически значимых ЗНО способны приводить к снижению смертности от рака. На этом фоне эволюция отношения к сохранению здоровья и увеличению продолжительности и качеству жизни идет в направлении повышения приверженности населения и работодателей программам «онкологической диспансеризации». Однако в результате массового популяционного скрининга значительно увеличивается выявление индолентной, имеющей латентное клиническое течение опухолевой патологии с низким риском прогрессирования и диссеминации, т.е. к гипердиагностике. В свою очередь, это ведет к ненужному лечению и негативным психологическим эффектам, связанным с ложноположительными результатами, снижением качества жизни, а также ростом финансовых затрат в отсутствие повышения выживаемости пациентов [14–15].

Ложноположительные результаты и фиксация на инциденталомы создают побочные проблемы, связанные с тем, что цель скрининга считается выполненной и не выявляются интервальные (возникающие между обследованиями) карциномы, склонные к куда большей биологической агрессивности. Подобный «грубый» подход к стратификации популяционного риска едва ли будет экономически эффективным в связи с тем, что на скрининг приглашается широкая популяция с высокой вариабельностью риска ЗНО [16–17].

Учет семейного анамнеза и поиск редких врожденных патогенетических изменений в онкогенах высокого риска, таких как *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *RET*, сегодня используется для идентификации лиц с высоким риском развития рака. Современные достижения клинической эпидемиологии и генетики, а также доступность релевантной информации из электронных медицинских записей позволяют осуществлять многофакторную оценку индивидуального риска развития определенного перечня карцином. Знание подобной информации может оказаться полезным людям, имеющим как низкий, так и высокий риск. Идентификация лиц с высоким риском, у которых разовьется наибольшее количество случаев рака, дает им шанс оказаться в выигрыше от регулярного применения наиболее чувствительных и специфичных технологий ранней диагностики агрессивных форм рака. Кроме того, это позволяет заранее принимать профилактические меры и быть в курсе передовых технологий диагностики и лечения. У лиц с низким риском, в свою очередь, частота скрининговых обследований должна быть уменьшена.

Разумеется, набор тестов для исключения рака должен подбираться индивидуально и с учетом груп-

пы риска. Кроме того, необходимо заранее оценить осуществимость, доступность и доказанную надежность риск-стратифицированных диагностических программ. И, наконец, необходимо проводить всесторонний медико-экономический анализ баланса потенциальной пользы и вреда в каждом конкретном случае.

За последние 15 лет выполнено большое количество клинко-эпидемиологических и генетических исследований, установивших влияние множества факторов на риск развития рака. Они включают анализ эпидемиологических факторов (таких как демографические, антропометрические, образ жизни, репродуктивные, гормональные), наследственных факторов (семейный и индивидуальный онкологический анамнез, носительство редких патогенетических генов предрасположенности к раку и их сочетаний, англ. PRS — Polygenic Risk Scores; эпигенетических сигнатур). Шанс обнаружить агрессивный рак на ранней стадии повышают различные биомаркеры: тканевые и циркулирующие в крови (биохимические, ДНК, РНК), патоморфологические (микроскопия, ИГХ), а также методы визуализации (эндоскопия, УЗИ, КТ, МРТ, ОФЭКТ, ПЭТ) и их контрастное усиление (парамагнетики, йод-содержащие контрасты, спектрометрия и пр.). В данном поле за рубежом успешно развиваются инициативные проекты [UK Biobank (<https://www.ukbiobank.ac.uk>), Our Future Health (<https://ourfuturehealth.org.uk>), National Institutes of Health All of Us program (<https://allofus.nih.gov>)], которые накапливают доказательный опыт в результате сопоставления геномных и эпидемиологических данных с результатами диагностики и исходами лечения, содержащимися в банках медицинских данных и клинических регистров [18–20].

Подобные многофакторные модели на основе мультидисциплинарности и искусственного интеллекта прогрессивно улучшают наше понимание факторов риска рака, способствуют совершенствованию его диагностики, уточнения стадии, оценки прогноза его агрессивности и клинического течения, а также потенциала ответа на различные варианты лечения. Особенно высоки ожидания при сопоставлении молекулярных и радиологических биомаркеров. Многофакторные предиктивные модели опубликованы по ряду ЗНО, включая рак молочной железы, колоректальному раку, раку яичников и раку почки. Многофакторные модели продолжают изучение дополнительных факторов, которые способны привести к улучшению стратификации риска.

Многофакторные модели требовательны к полным и непротиворечивым «сырым» данным, морфологически или генетически верифицированным случаям рака. Это предполагает открытость, интегрируемость всех типов данных, включая электронные записи в медицинских информационных системах, с дружелюбными и интуитивно понятными для всех

участников мультидисциплинарной команды интерфейсами. Обязательным является наличие цифровых архивов различных модальностей (КТ, МРТ, УЗИ и др.), патоморфологических изображений, а также биологических образцов (крови, ткани) в биобанке для подтверждающих и поисковых исследований.

Одним из лучших примеров эффективности целенаправленной ранней диагностики является рак шейки матки. Цитологическое исследование мазка цервикального канала широко доступно и в случае хорошо организованной популяционной программы обследования проводило к снижению опухолевеспецифичной смертности.

Метод пробоподготовки клеток в мазке постоянно совершенствовался в целях минимизации ошибок диагностики. По мере того как улучшалось понимание влияния вируса папилломы человека (ВПЧ) на канцерогенез эпителия шейки матки и накопления доказательной базы, стали применяться программы вакцинации, которые привели к существенному снижению заболеваемости раком шейки матки. Сегодня на рынке имеется более десяти коммерческих валидированных тестов на ВПЧ, доступных для скрининга, приверженность которому повысилась с появлением возможности самостоятельно взятия пробы.

В 2020 г. ВОЗ запустила глобальную стратегию с целью ускорения снижения заболеваемости раком шейки матки посредством комбинации вакцинации, скрининга и лечения с ожидаемой целью предотвратить в мире 50 млн смертей женщин от заболевания. Данный экстраординарный пример демонстрирует важность фундаментальных исследований канцерогенеза с ясной прикладной целью, способной обеспечить профилактику, раннюю диагностику и лечение опасного онкологического заболевания.

Дыхательные пути также легко доступны для взятия мазка. На основе масштабных исследований канцерогенеза эпителия верхних дыхательных путей у курильщиков, включая тех, кто отказался от курения, был разработан клинико-геномный классификатор на основе полнотранскриптного (РНК) секвенирования клеток назального эпителия, который помогает дифференцировать природу легочных очагов и снизить гипердиагностику доброкачественных очагов в легких.

Фекальный иммунохимический тест (ФИТ) широко применяется для выявления рака толстого кишечника. Использование специфичных по полу и возрасту пороговых значений позволяет повысить специфичность метода в различных группах риска. Индивидуальная динамика уровней ФИТ также информативна для стратификации персонального риска, уточнения дальнейшей частоты и объема обследования. Добавление биомаркеров, таких как анализ мутаций и метилирования к определению гемоглобина в образце для ФИТ, способно усилить

информативность теста. Помимо технологического совершенства лабораторной практики, большое внимание должно уделяться пробоподготовке для повышения полноты и качества образца. Сочетанное тестирование на рак желудка и толстого кишечника может быть усилено путем определения антигена к *Helicobacter pylori* к дополнению к ФИТ [21].

Биомаркеры крови также могут быть полезны как вспомогательный тест в ранней диагностике отдельных форм рака. Наиболее широко в программах раннего выявления карцином используется уровень ПСА для рака предстательной железы и СА125 для рака яичников. Необходимо отметить, что чувствительность и специфичность опухолевеспецифичных биомаркеров крови низка для целей скрининга, но высока в мониторинге пациентов после лечения. Ценность применения биомаркеров крови оспаривается ввиду возникающей гипердиагностики и в отсутствие ожидаемой снижения опухолевеспецифичной смертности. Одним из способов решения данной проблемы в случае с ПСА является мультимодальная верификация наличия карциномы щитовидной железы и недопущения гипердиагностики необоснованной биопсии и лечения. Кроме того, накапливающийся опыт свидетельствует о целесообразности не одноразового измерения, а оценки динамики уровня ПСА в крови, что отчасти является показателем биологической агрессивности опухоли и может послужить аргументом в выборе тактики ведения данного пациента. Появление ПСМА-ПЭТ и ОФЭКТ повысило специфичность кросс-секционных методов структурной визуализации (КТ, МРТ).

Идеальным решением для ранней диагностики рака мог быть тест для множественных форм рака, например, по образцу крови, которая проходит через все ткани тела человека. Данный тест мог бы регулярно выполняться с определенного возраста и имел бы достаточную чувствительность для обнаружения рака на ранней стадии и высокую специфичность для минимизации ложноположительных результатов, а также для определения из какой части тела и того, из какой ткани происходит карцинома.

Анализ крови для ранней диагностики рака не является новой идеей, но лишь в последнее время благодаря развитию молекулярной медицины мы постепенно приближаемся к заветной цели. Как только молекулярно-генетический материал из раковой клетки попадает в циркулирующую кровь, а затем в мочу, он перемешивается с подобными сигналами из других клеток и тканей по всему телу, а также подвергается значительному разведению. В результате соотношение сигнал/шум падает и ключевой фрагмент становится иголкой в стоге сена. Концентрация фрагментов внеклеточной опухолевой ДНК, называемой циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), значительно выше у пациентов с распространенным раком, что позволяет определять драйверные мутации для таргетной терапии

и осуществлять мониторинг ответа на лечение. Однако концентрация цоДНК в крови при ранних стадиях карцином в среднем как минимум в тысячу раз меньше.

До последнего времени это препятствовало обнаружению рака посредством скрининга на цоДНК, если не принимать во внимание отдельные случаи скрытых карцином с необычно высоким уровнем сигнала. Экспоненциальный рост технологических возможностей молекулярной медицины, позволяющих сегодня секвенировать миллиарды фрагментов ДНК (так называемая фрагментомика) рутинного образца периферической крови, принципиально изменил ситуацию.

Сегодня стало возможным перевернуть «стог сена», содержащего миллиарды фрагментов ДНК, в поиске нескольких необычных и необъяснимых фрагментов, по которым можно с большой долей вероятности проследить, какая именно ткань поражена раком. С ростом технологических возможностей повышается и чувствительность в выявлении рака на ранней стадии. Ключевым ограничением широкого применения жидкостной биопсии крови является то, что количество генов, регулярно мутирующих в клетках карцином, невелико. Даже при использовании генетических панелей с покрытием в многие сотни генов большинство карцином представлены небольшим числом мутаций. Например, разработанная для немелкоклеточного рака панель содержит 125 Kb генома с зонами от >500 генов и позволяет обнаруживать в среднем 4 мутации в каждом случае карциномы. Разработаны также методы определения эпигенетических сигналов в цоДНК.

Жидкостная биопсия крови вполне может стать сортирующим тестом при онкоскрининге, так как положительный его результат не обязательно означает наличие у человека рака, который будет исключен или подтвержден углубленным обследованием с помощью различных методов визуализации, арсенал которых сегодня активно пополняется методами молекулярной визуализации (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ) с туморотропными радиофармпрепаратами. Отличной иллюстрацией потенциала подобной стратегии может быть исследование, включавшее 9911 здоровых женщин, которым был выполнен анализ крови на онкомаркеры, а затем ПЭТ/КТ с ФДГ. В 96 случаях рака, обнаруженных в процессе исследования, положительный результат исключительно по анализу крови имелся в 19,4% наблюдений, а ПЭТ/КТ повысила частоту выявления до 28,3% [22].

Современные портативные УЗ-аппараты обладают высокой диагностической чувствительностью и специфичностью при поверхностных локализациях опухолей, например, опухолей щитовидной железы, слюнных желез, молочных желез. В последнем случае это особенно актуально при невозмож-

ности выполнить маммографию или при неопределенном заключении. В дополнение к стандартному УЗИ разработаны специальные составы из микропузырьков различного диаметра в качестве контрастных агентов. Первыми были зарегистрированы покрытые альбумином и наполненные воздухом микросферы, затем ассортимент пополнился контрастами из фосфолипидных, полимерных и белковых микропузырьков, которые применяются при ультразвуковой визуализации почек, яичников и печени. Имелись ограничения по размеру и полувыведению, но недавно были получены более стабильные нанопузырьки с липид-полимерной оболочкой, которые селективно накапливаются в некоторых карциномах, например предстательной железы, а полые солидные полимерные наночастицы применялись для ультразвуковой визуализации рака молочной железы [23].

С учетом хорошей доступности и сравнительно низкой стоимости УЗИ (в отличие от КТ, МРТ, ПЭТ) происходит активное инвестирование в развитие ультразвуковых контрастных агентов, а также развитие трехмерной визуализации метода в целях повышения его чувствительности и специфичности.

Эндоскопы и микроскопы сегодня активно применяются в хирургии как диагностические инструменты, использующие свечение тканей в различном спектре для детекции и прицельной биопсии патологических образований. Сегодня в клиническую практику внедряются оптические технологии визуализации и фотоакустики: мультиспектральной флюоресцентной визуализации, рамановской (Raman) спектроскопии, фотоакустической томографии и др. Технология флюоресцентной интраоперационной визуализации (ICG) совершенствуется в глубине детекции спектров инфракрасного диапазона волн (NIR I, NIR II), так и в разработке тумотропных флюоресцирующих агентов (CytaLux) для флюоронавигационной хирургии.

Длительный мониторинг полезен также в группах риска сопутствующих заболеваний. Например, при сахарном диабете 2-го типа повышен риск рака поджелудочной железы и может быть рекомендован длительный мониторинг метаболических показателей, а также УЗИ поджелудочной железы.

Для ранней диагностики рака простота выполнения, точность, доступность и дешевизна диагностических тестов имеют решающее значение. Опыт и квалификация в клинической онкологии должны переходить из рук в руки с повышением эффективности раннего выявления агрессивных ЗНО и снижением гипердиагностики. Рекомендации по ранней диагностике рака во всем мире продолжают пополняться по мере выяснения факторов и генетической предрасположенности. Развитие технологий раннего выявления злокачественных опухолей должно фокусироваться на обследовании лиц, имеющих наибольший риск развития агрессивных форм рака.

Именно поэтому необходимо опираться на комбинацию генетических, демографических, клинических и факторах образа жизни. Углубленная стратификация риска дополняются лабораторно-инструментальными орган-специфичными тестами, а также динамикой их результатов в процессе дальнейшего наблюдения за объектом. Разумеется, рак может развиваться и у людей, не попадающих в группу высокого риска, но в группах высокого риска значительно выше вероятность развития ЗНО, агрессивность его клинического течения, а также риска возникновения множественных ЗНО, нередко ассоциированных.

Для отдельных ЗНО в результате многочисленных исследований доказана эффективность программ скрининга, а именно для рака толстой и прямой кишки (колоректальный рак), рака шейки матки, рака предстательной железы и рака молочной железы. При этом доказательная база программ скрининга вариабельна. Так, скрининг колоректального рака достоверно снижает смертность. Данных для доказательной оценки эффективности скрининга рака молочной железы недостаточно, и они спорные. С одной стороны, имеются свидетельства, что в результате скрининга удается спасти от смерти вследствие рака молочной железы от 1 из 100 до 1 из 2 тыс. женщин, однако по данным кохрановского обзора скрининг не влияет на смертность от рака молочной железы. Самый обширный метаанализ по результатам скрининга рака предстательной железы по уровню ПСА в крови не обнаружил снижение опухолевоспецифичной смертности. Отказ от скрининга рака предстательной железы по уровню ПСА оспаривается профессиональными ассоциациями на основе другого доказательного опыта. Доказано, скрининг рака молочной железы и рака предстательной железы приводит к гипердиагностике, ложным диагнозам и необоснованному лечению, приводящим к психологическим травмам и бесполезным тестам, в том числе и биопсии, имеющих долгосрочные физические последствия [1–2, 5, 12–13].

Резюме клинических рекомендаций в мире по ранней диагностике рака на сегодня [24–26]:

- **Колоректальный рак** — анализ кала на скрытую кровь или фекальный иммунохимический тест ежегодно, а также дополнительный ДНК-тест кала каждые 1–3 года, КТ-колонография каждые 5 лет (если в сочетании с фекальным иммунохимическим тестом, то раз в 10 лет), гибкая сигмоидоскопия каждые пять лет (если в сочетании с фекальным иммунохимическим тестом, то раз в 10 лет) или колоноскопия каждые 10 лет для лиц в возрасте от 45 до 75 лет.

- **Рак молочной железы** — маммография раз в год для женщин старше 45–50 лет.

- **Рак шейки матки** — цитологическое исследование мазка шейки матки каждые 3 года и тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) каждые 5 лет, с учетом возраста.

- Скрининг **рака предстательной железы** рутинно не рекомендуется, но во многих странах рекомендуются ежегодный мониторинг уровня ПСА в крови и прямая ректальная пальпация органа мужчинам начиная с возраста 45 лет.

- **Рак легких** — согласно критериям Nelson для ежегодного скрининга с помощью низкодозной рентгеновской компьютерной томографии для курильщиков, включая тех, кто бросил курить не более чем 15 лет назад, со стажем курения более 30 пачка/лет в возрасте 55–74 лет.

В США приняты критерии USPSTF для ранжирования групп риска среди взрослого населения: курящие или бывшие курильщики, бросившие курить 15 или менее лет назад; возраст от 50 до 80 лет; индекс курильщика 20+ пачка/лет (как посчитать: количество выкуриваемых сигарет в день умножить на стаж курения и полученный результат разделить на 20).

Искусственный интеллект активно используется в совершенствовании ранней диагностики карцином кожи и легких. Чрезвычайно актуально накопление большого массива мультимодальных визуализаций морфологически верифицированных случаев опухолей, которые будут служить основой для глубокого и машинного обучения. Неполные, сомнительные и некачественные данные должны быть исключены из обучения, поскольку они как ложка дегтя в бочке меда будут снижать диагностическую и прогностическую ценность разработанных алгоритмов. Разрешающая способность диагностических технологий непрерывно повышается, поэтому важно обеспечить преемственность и адаптивность улучшаемых алгоритмов искусственного интеллекта. Кроме того, необходимо стремиться к удобству программного обеспечения для врачей и «незаметности» его для пациентов, так как именно они являются главными объектами и выгодоприобретателями пополнения доказательной базы, развития естественного и искусственного интеллекта в современной персонализированной медицине [27].

Заключение. Очевидно, что ИИ не снизит потребность во врачах, которые являются и останутся экспертами, ответственными за принятие медицинских решений. Клинические рекомендации в онкологии непрерывно совершенствуются и алгоритмизируются на основе коллективного доказательного опыта. В свою очередь, это облегчает их использование в клинической практике и при разработке технологий искусственного интеллекта. Врач и ИИ потенциально объединены единой целью повышения качества и доступности медицинской помощи и скорости принятия медицинских решений. Преимущества партнеров в альянсе «врач — ИИ» взаимно дополняют друг друга и повышают точность результата, в то время как их недостатки нивелируются. Это объясняется как минимум тем, что ИИ способен обучаться на большем, чем человек, массиве данных, обрабатывать данные с высокой скоростью и бесконфликтно при

Мультимодальная модель развития персонализированной онкологии

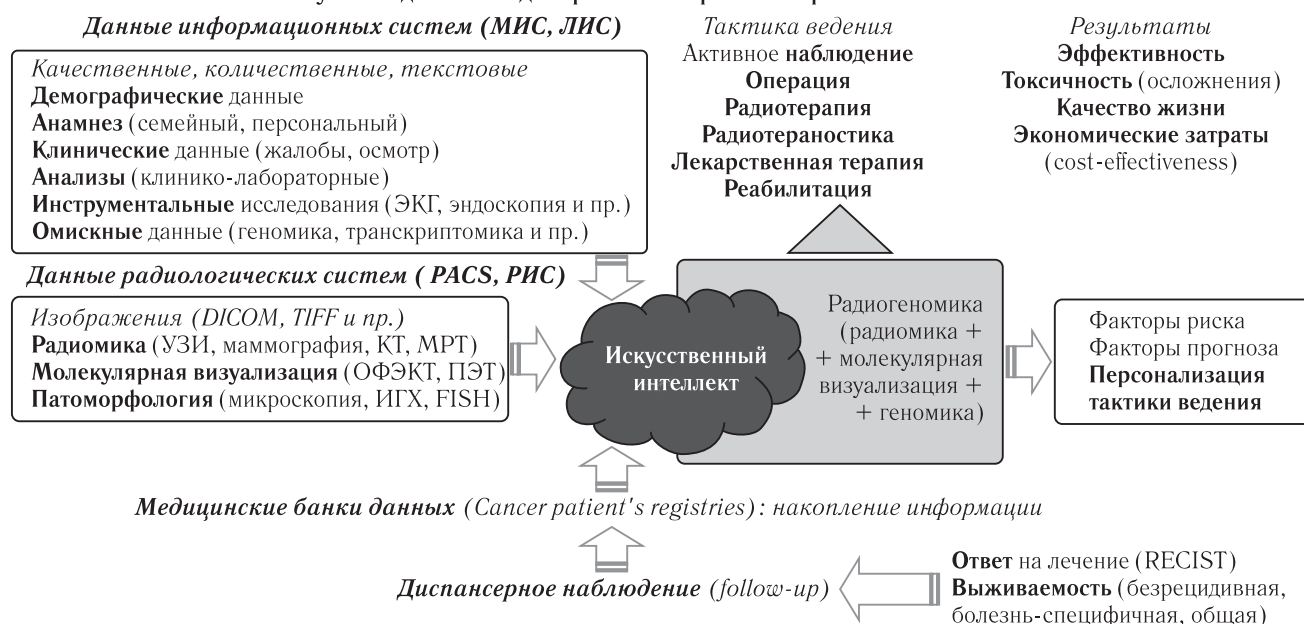


Рисунок. Мультимодальная модель развития персонализированной онкологии

Figure. Multimodal model for the development of personalized oncology

обучении, не устает, не отвлекается и может работать непрерывно. При повышении производительности у врачей появляется больше свободного времени на экспертную работу, междисциплинарную комму-

никацию, обновление своих знаний, а также контроль качества своей работы и результатов ИИ.

Мультимодальная модель развития персонализированной онкологии представлена на рисунке.

Сведения об авторе:

Румянцев Павел Олегович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача группы клиник «Мой медицинский центр»; 191186, Санкт-Петербург, Малая Конюшенная, д. 8; ORCID 0000-0002-7721-634X; SPIN 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com.

Information about author:

Pavel O. Rumiantsev — Dr. of Sci. (Med.), professor, Deputy Chief doctor of the group of clinics «My Medical Center»; address: 8, Malaya Konyushennaya, St. Petersburg, 191186, Russia; ORCID 0000-0002-7721-634X; SPIN 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com.

Потенциальный конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure: the author declares no conflict of interest.

Поступила/Received: 22.05.2023.

Принята к печати/Accepted: 29.05.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Welch G. Cancer Screening — The Good, the Bad, and the Ugly // *JAMA Surg.* 2022. Jun. 1. Vol. 157, No. 6. P. 467–468. doi: 10.1001/jamasurg.2022.0669.
- Marmot M.G., Altman D.G., Cameron D.A. et al. The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review // *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 108, No. 11. P. 2205–2240. doi: 10.1038/bjc.2013.177.
- Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *JAMA — Journal of the American Medical Association.* 2017. Vol. 317, No. 23. P. 2402–2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
- Ilic D., Neuberger M.M., Djulbegovic M., Dahm P. Screening for prostate cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013. Vol. 2013, No. 1. doi: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
- Gøtzsche P.C., Jørgensen K.J. Screening for breast cancer with mammography // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013. Vol. 2013, No. 6. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.
- Welch H.G., Prorok P.C., O'Malley A.J., Kramer B.S. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness // *New England Journal of Medicine.* 2016. Vol. 375, No. 15. P. 1438–1447. doi: 10.1056/nejmoa1600249.
- McGeoch L., Saunders C.L., Griffin S.J. et al. Risk prediction models for colorectal cancer incorporating common genetic variants: A systematic review // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2019. Vol. 28, No. 10. P. 1580–1593. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0059.
- Hugosson J., Roobol M.J., Månsson M. et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (Figure presented) // *Eur. Urol.* 2019. Vol. 76, No. 1. P. 43–51. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.009.
- Bucchi L., Mancini S., Baldacchini F. et al. How a faecal immunochemical test screening programme changes annual colorectal cancer incidence rates: an Italian intention-to-screen study // *Br. J. Cancer.* 2022. Vol. 127, No. 3. P. 541–548. doi: 10.1038/s41416-022-01813-7.
- Clift A.K., Dodwell D., Lord S. et al. The current status of risk-stratified breast screening // *Br. J. Cancer.* 2022. Vol. 126, No. 4. P. 533–550. doi: 10.1038/s41416-021-01550-3.
- Menon U., Gentry-Maharaj A., Burnell M. et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial // *The Lancet.* 2021. Vol. 397, No. 10290. P. 2182–2193. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00731-5.
- Pashayan N., Morris S., Gilbert F.J., Pharoah P.D.P. Cost-effectiveness and Benefit-to-Harm Ratio of Risk-Stratified Screening for Breast Cancer A Life-Table Model // *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4, No. 11. P. 1504–1510. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1901.
- Srivastava S., Koay E.J., Borowsky A.D. et al. Cancer overdiagnosis: a biological challenge and clinical dilemma // *Nat. Rev. Cancer.* 2019. Vol. 19, No. 6. P. 349–358. doi: 10.1038/s41568-019-0142-8.

14. Alpert P.F. New Evidence for the Benefit of Prostate-specific Antigen Screening: Data From 400,887 Kaiser Permanente Patients // *Urology*. 2018. Vol. 118. P. 119–126. doi: 10.1016/j.urology.2018.02.049.
15. Bond M., Pavey T., Welch K. et al. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms // *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013. Vol. 17, No. 13. P. 1–86. doi: 10.3310/hta17130.
16. Sarkeala T., Färkkilä M., Anttila A. et al. Piloting gender-oriented colorectal cancer screening with a faecal immunochemical test: Population-based registry study from Finland // *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, No. 2. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046667.
17. Hewitson P., Glasziou P., Irwig L. et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. No. 1. doi: 10.1002/14651858.CD001216.pub2.
18. Adeyemo A., Balaconis M.K., Darnes D.R. et al. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps // *Nat. Med.* 2021. Vol. 27, No. 11. P. 1876–1884. doi: 10.1038/s41591-021-01549-6.
19. Wand H., Lambert S.A., Tamburro C. et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies // *Nature*. 2021. Vol. 591, No. 7849. P. 211–219. doi: 10.1038/s41586-021-03243-6.
20. Lenaerts L., Brison N., Maggen C. et al. Comprehensive genome-wide analysis of routine non-invasive test data allows cancer prediction: A single-center retrospective analysis of over 85,000 pregnancies // *EClinical. Medicine*. 2021. Vol. 35. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100856.
21. Nieuwenburg S.A.V., Mommersteeg M.C., Wolters L.M.M. et al. Accuracy of H. pylori fecal antigen test using fecal immunochemical test (FIT) // *Gastric Cancer*. 2022. Vol. 25, No. 2. P. 375–381. doi: 10.1007/s10120-021-01264-8.
22. Newman A.M., Bratman S.V., To J. et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage // *Nat. Med.* 2014. Vol. 20, No. 5. P. 548–554. doi: 10.1038/nm.3519.
23. Abou-Elkacem L., Bachawal S.V., Willmann J.K. Ultrasound molecular imaging: Moving toward clinical translation // *Eur. J. Radiol.* 2015. Vol. 84, No. 9. P. 1685–1693. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.03.016.
24. Eklund M., Jäderling F., Discacciati A. et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening // *New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 385, No. 10. P. 908–920. doi: 10.1056/nejmoa2100852.
25. Wang Y., De Leon A.C., Perera R. et al. Molecular imaging of orthotopic prostate cancer with nanobubble ultrasound contrast agents targeted to PSMA // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, No. 1. doi: 10.1038/s41598-021-84072-5.
26. Falcão M., Castañón A., Ndlela B. et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study // *The Lancet*. 2021. Vol. 398, No. 10316. P. 2084–2092. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
27. Elemento O., Leslie C., Lundin J., Tourassi G. Artificial intelligence in cancer research, diagnosis and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2021. Vol. 21, No. 12:747–752. doi: 10.1038/s41568-021-00399-1.

Неврологические и нейропсихологические нарушения у людей, перенесших COVID-19

Глубокоуважаемые коллеги и пациенты!

Исследовательская группа ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, с привлечением специалистов из других научных и клинических центров приглашает вас принять участие в проекте, посвященном изучению клинических, эпидемиологических, неврологических и психологических нарушений у людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Цель исследования заключается в определении основных последствий и осложнений со стороны нервной системы, нарушений в когнитивном и психическом благополучии человека в постковидном периоде для того, чтобы разработать и предложить комплекс мер по профилактике и преодолению. Исследование проводится на высоком методическом уровне с использованием современных диагностических инструментов (клинических, радиологических, молекулярно-генетических) для оценки метаболических и структурных изменений центральной и периферической нервной системы с учетом персонализированного подхода к пациенту.

Проект предусматривает разработку лечебных и профилактических технологий в практическом здравоохранении для пациентов, перенесших COVID-19, нуждающихся в коррекции психоневрологического статуса.

Предлагаем вам пройти первый этап исследования — краткое анкетирование, направленное на выявление эпидемиологических и клинических особенностей заболевания.

Второй этап предполагает индивидуальное консультирование и обследование врачами-специалистами.

Третий этап предназначен для пациентов с выраженными последствиями COVID-19, требующих проведения специализированного лечения и реабилитации.

Для участия в исследовании приглашаются пациенты, переболевшие новой коронавирусной инфекцией, которая была подтверждена методом ПЦР, в возрасте от 18 до 60 лет, готовые пройти обследование и подписать добровольное информированное согласие.

Участие в исследовательском проекте является добровольным и бесплатным на всех этапах.

К работе привлечены ведущие специалисты, которые объединены в одну клинично-исследовательскую группу.

Будем признательны, если вы распространите данную информацию среди близких людей.

Благодарим вас за участие!

Форму участия в исследовании можно найти, воспользовавшись ссылкой на сайт:

<https://forms.yandex.ru/u/63bd639d3e9d081b9a840855/>.

или QR-код:



ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ / LECTURES AND REVIEWS

УДК 616-006.611-69

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-15-30>ТЕРАНОСТИКА ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ОБЗОРО. Е. Молчанов^{✉*}, Д. Н. Майстренко[✉], А. А. Станжевский[✉]

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Трижды негативный рак является одним из наиболее агрессивных вариантов опухоли молочной железы. В настоящее время не предложено эффективных методов лечения, которые позволяли бы существенно повлиять на отдаленные результаты лечения.

ЦЕЛЬ: Обобщить возможности тераностики и нанотераностики в визуализации и элиминации злокачественных клеток и иммуносупрессивных компонентов микроокружения трижды негативного рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Проведен поиск научных публикаций в информационно-аналитической системе PubMed за 2015–2022 гг. по ключевым словам: «triple negative breast cancer» («трижды негативный рак молочной железы»), «signaling pathways» («сигнальные пути»), «tumor microenvironment» («микроокружение опухоли»), «cancer stem cells» («стволовые опухолевые клетки»), «theranostics» («тераностика»), «nanomaterials» («наноматериалы»), «nanotheranostics» («нанотераностика»). После исключения статей, посвященных техническим аспектам молекулярно-биологических исследований, были проанализированы 57 публикаций, связанных с тераностикой трижды негативного рака молочной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Мишени для тераностики трижды негативного рака ассоциированы с опухолевыми клетками и компонентами микроокружения. В статье представлены данные о составе и взаимодействии различных клеточных субпопуляций в микроокружении опухоли, а также о роли стволовых опухолевых клеток в его формировании. Приведены современные классификации трижды негативного рака молочной железы и данные о молекулярных дефектах, связанных с различными подтипами. Описаны мишени для тераностики, ассоциированные со стволовыми, дифференцированными опухолевыми клетками и компонентами микроокружения опухоли. Приведены собственные данные о характере распределения различных субпопуляций микроокружения, которые должны учитываться при выборе характера воздействия на опухоль. Проанализированы возможности и области применения разработанных к настоящему времени радиофармпрепаратов и препаратов на основе наночастиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Трижды негативный рак молочной железы характеризуется наличием большого числа биомаркеров, которые могут быть мишенями для диагностических и терапевтических препаратов. Для их селекции целесообразно использовать технологии искусственного интеллекта. Использование наночастиц позволяет снизить токсичность и обеспечить реализацию одновременно нескольких методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трижды негативный рак молочной железы, сигнальные пути, микроокружение опухоли, стволовые опухолевые клетки, тераностика, наноматериалы, нанотераностика

*Для корреспонденции: Молчанов Олег Евгеньевич, e-mail: molchanovo@mail.ru

Для цитирования: Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Станжевский А.А. Тераностика трижды негативного рака молочной железы: обзор // Лучевая диагностика и терапия. 2023. Т. 14, № 2. С. 15–30, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-15-30>.

THERANOSTICS OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: A REVIEW

Oleg E. Molchanov^{✉*}, Dmitry N. Maystrenko[✉], Andrei A. Stanzhevskii[✉]

A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Triple negative cancer is one of the most aggressive subtypes of breast cancer. Currently, no effective treatment methods have been proposed that would significantly affect the long-term results of treatment.

OBJECTIVE: To summarize the possibilities of theranostics and nanotheranostics in the visualization and elimination of malignant cells and immunosuppressive cells of the microenvironment of triple negative breast cancer.

MATERIALS AND METHODS: A search was conducted for scientific publications in the PubMed information and analytical system for 2015–2022 by keywords: «triple negative breast cancer» («triple negative breast cancer»), «signaling pathways» («signaling pathways»), «tumor microenvironment» («tumor microenvironment»), «cancer stem cells» («stem tumor cells»), «theranostics», «nanomaterials» («nanomaterials»), «nanotheranostics» («nanotheranostics»). After excluding articles devoted to the technical aspects of molecular biological research, 57 publications related to the theranostics of triple-negative breast cancer were analyzed.

RESULTS: Targets for theranostics of triple negative breast cancer are associated with tumor cells and components of the microenvironment. The article presents data on the composition and interaction between various cellular subpopulations in the tumor microenvironment, as well as on the role of cancer stem cells in its formation. State of art classifications of triple negative breast cancer and data on molecular defects associated with various subtypes are presented. Targets for theranostics associated with stem, differentiated tumor cells and components of the tumor microenvironment are described. The authors present their own data on the nature of the distribution of various subpopulations of the microenvironment, which should be taken into account when choosing the nature of the effect on the tumor. The possibilities and applications of radiopharmaceuticals and nanoparticle-based preparations developed to date have been analyzed.

CONCLUSION: Triple negative breast cancer is characterized by the presence of a large number of biomarkers that can be targets for diagnostic and therapeutic drugs. It is advisable to use artificial intelligence technologies for their selection. The use of nanoparticles makes it possible to reduce toxicity and ensure the implementation of several treatment methods simultaneously.

KEYWORDS: triple negative breast cancer, signaling pathways, tumor microenvironment, cancer stem cells, theranostics, nanomaterials, nanotheranostics

*For correspondence: Oleg E. Molchanov, e-mail: molchanovo@mail.ru

For citation: Molchanov O.E., Maystrenko D.N., Stanzhevskii A.A. Theranostics of triple negative breast cancer: a review // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 15–30, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-15-30>

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) — гетерогенное заболевание с вариabельными биологическими характеристиками и различным клиническим течением. Он занимает первое место в мире (около 25%) по заболеваемости и смертности среди других опухолей у женщин. Согласно информации глобальной базы, данных по онкологическим заболеваниям (GLOBOCAN), в 2020 г. в мире выявлен 34 650 951 случай, и 11 210 413 человек умерли от этого заболевания [1, 2]. В Российской Федерации в 2019 г. выявлено 66 990 новых случаев РМЖ. Распространенность составила 489,6 случая на 100 000 человек [3].

Основными биомаркерами, отражающими свойства РМЖ, являются:

- 1) рецепторы эстрогенов (α -субъединица, ER α);
- 2) рецепторы прогестерона (PR);
- 3) рецепторов эпидермального фактора роста второго типа (HER2/new);
- 4) рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR);
- 5) сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF);
- 6) цитокератины (CK5/6, CK14, CK17);
- 7) ядерный белок, отражающий уровень пролиферативной активности (Ki-67).

В 2000 г. С. Регоу, используя технологию ДНК-микрочипа, выявил четыре молекулярных подтипа РМЖ, отличавшихся друг от друга экспрессией первых трех биомаркеров, выявляемой методами иммуногистохимии: люминальный А (PR+, ER+, Her-2-), люминальный В (PR $\pm$, ER+, Her-2+), с гипер-

экспрессией Her-2 (PR-, ER-, гиперэкспрессия Her-2), базально-подобный или тройной негативный (PR-, ER-, Her-2-, а также CK5/6+, CK14+, CK17+, EGFR+) [4]. Позднее в работах других исследователей, а также самого С. Регоу и соавт. выделены еще несколько молекулярных вариантов РМЖ [5, 6]. Один из них по профилю экспрессии сходен с нормальной тканью (PR-и/или ER-, Her-2-, CK5/6-, CK14, CK17-, EGFR-), второй характеризуется низкой экспрессией генов клаудина, обеспечивающего взаимодействие между эпителиальными клетками. Последний вариант относится к тройному негативному раку. Он отличается низкой экспрессией Е-кадгерина, наличием маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (EMT, epithelial-mesenchymal transition) и стволовых опухолевых клеток (CSC, cancer stem cells), выраженной лимфоидной инфильтрацией, плохим прогнозом и высокой вероятностью появления отдаленных метастазов [7, 8].

Базально-подобный трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) в разных странах составляет 12–20% среди других гистологических типов и имеет ряд клинико-патологических и молекулярных особенностей, влияющих на тактику лечения. Он встречается у женщин младше 50 лет, часто рецидивирует и характеризуется высоким риском метастазирования в паренхиматозные органы и головной мозг. Медиана выживаемости в подгруппах с метастатическими формами составляет 10–13 месяцев. По сравнению с другими гистологическими вариантами чаще выявляются лимфоидная инфильтрация, цент-

ральные некрозы и фиброз. Опухоли, как правило, низкодифференцированные. ТНРМЖ по профилю экспрессии генов представляет собой гетерогенную группу новообразований. Молекулярные дефекты часто представлены наследственными BRCA (Breast cancer gene) мутациями, приводящими к нарушениям в системе репарации ДНК. В 60–80% случаев выявляются дефекты гена Р53 [9].

Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор не предложено эффективных методов лечения, которые позволяли бы существенно повлиять на отдаленные результаты лечения. В связи с этим ТНРМЖ рассматривается как одна из первоочередных мишеней для молекулярной тераностики — нового направления, которое подразумевает последовательное выявление и уничтожение клеток, экспрессирующих мишень. В последние пять лет в различных научных центрах осуществляется поиск перспективных мишеней для тераностики, а также разрабатываются наноконструкции для элиминации опухолевых клеток и компонентов микроокружения (нанотераностика). Диагностический компонент

может быть использован при разработке прогностических систем, а терапевтический — современных методов лечения ТНРМЖ [10, 11].

Цель. Обобщить возможности тераностики и нанотераностики в визуализации и элиминации злокачественных клеток и иммуносупрессивных компонентов микроокружения трижды негативного рака молочной железы.

Молекулярные мишени трижды негативного рака молочной железы. Экспрессия мишеней ТНРМЖ зависит от биологического подтипа опухоли. Молекулярные классификации рака, особенности стволовых опухолевых клеток и дефекты их сигнальных путей, распределение супрессивных и эффекторных иммунологических компонентов в микроокружении дают информацию о потенциальных мишенях для тераностики.

Классификации тройного негативного рака молочной железы. К настоящему времени предложено несколько классификаций ТНРМЖ. В их основу положены гистологические признаки, паттерны мутаций или экспрессия РНК (табл. 1).

Молекулярные классификации трижды негативного рака молочной железы

Таблица 1

Table 1

Molecular classifications of triple negative breast cancer		
Первый автор, год, ссылка	Классификация, молекулярный подтип	Молекулярные дефекты
1	2	3
C. Curtis, 2012 [12]	Интегративный кластер 1	Транслокации 17q23/20q
	Интегративный кластер 2	Транслокации 11q13/14
	Интегративный кластер 3	Нестабильность генома
	Интегративный кластер 4	Отсутствие CAN (Copy Number Aberrations)
	Интегративный кластер 5	Амплификация ERBB2
	Интегративный кластер 6	Транслокация 8p12
	Интегративный кластер 7	Вставка 16p/делеция 16q, амплификация 8q
	Интегративный кластер 8	Вставка 1q/делеция 16q
	Интегративный кластер 9	Транслокация 8q/амплификация 20q
	Интегративный кластер 10	Деделеция 5q/вставки 8p, 10p, 12p
B. D. Lehmann, 2014 [13]	Базально-подобный 1	Клеточный цикл, репарация ДНК, РНК-полимераза. Мутации генов BRCA1,2; TP53; STAT4; RB1; SMAD 4; MAPK13
	Базально-подобный-2	Экспрессия факторов роста ряда сигнальных путей: EGF, NGF, MET, IGF-1R. Гликолиз. Глюконеогенез. Экспрессия миеоэпителиальных маркеров. Мутации генов BRCA1; TP53; PTEN; RB1; UTX
	Мезенхимально-подобный	Клеточная адгезия, дифференцировка, эпителиально-мезенхимальный переход. Мутации генов TP53; PTEN; RB1; PIK3CA
	Мезенхимально-стволовой	Похож на мезенхимально-подобный. Клеточная адгезия, дифференцировка. Гиперэкспрессия EGFR, PDGF, активация метаболизма инозитол-фосфата, низкий пролиферативный индекс, гиперэкспрессия генов ангиогенеза. Мутации генов BRCA1; TP53; BRAF; HRAS; KRAS; PIK3CA; NF1,2; PDGFRA; CDKN2A
	Иммуномодуляторный	Активация сигнальных путей, связанных с генерацией иммунного ответа (CTLA-4, IL-2, IL-7), процессингом и презентацией антигена. Мутации генов TP53; RB1; BRAF; APC; HUWE1; NFKB1A
	Андрогенорецепторный	Активация синтеза андрогеновых рецепторов, метаболизма порфирина, синтеза стероидов. Мутации генов PIK3CA; TP53; PTEN; RB1
M. D. Burstein, 2015 [14]	Люминальный — AP (LAR)	Активация экспрессии рецепторов андрогенов, эстрогенов, пролактина, ERBB4
	Мезенхимальный (MES)	Активация экспрессии генов клеточного цикла
	Базально-подобный иммуносупрессивный (BLIS)	Подавление экспрессии генов Т-, В-лимфоцитов, натуральных киллеров

1	2	3
Y. R. Liu, 2016 [15]	Базально-подобный иммуноактивированный (BLIA)	Активация экспрессии генов Т-, В-лимфоцитов, натуральных киллеров
	Иммуномодуляторный (IM)	Увеличение экспрессии компонентов, обеспечивающих цитокин-рецепторное взаимодействие в Т-, В-лимфоцитах. Увеличение экспрессии хемокинов и х-рецепторов, а также NF- κ B. Активация экспрессии мРНК: LOC100653210, LOC100653245, IGHV3-20, IGHV4-31, IGHJ1, IGKV3-7
	Люминальный — AR (LAR)	Активация биосинтеза стероидных гормонов, порфиринов и PPAR (рецепторов пероксисом). Активация экспрессии мРНК: TRIM2, SDR16C5, C1QTNF3, KRT17, SERPINB5, TFAP2B, FAR2, CYP39A1, KIAA1467, EDDM3B
	Мезенхимальный (MES)	Активация эпителиально-мезенхимального перехода, экстрацеллюлярных матрикс-рецепторных взаимодействий. Активация экспрессии компонентов TGF- β сигнального пути, адипоцитокиновых сигнальных путей, а также сигнальных путей, ассоциированных с факторами роста. Активация экспрессии мРНК: SELP, CNN1, ADH1B
	Базально-подобный иммуносупрессивный (BLIS)	Множественные митозы, активация репликации и репарации ДНК. Понижена эффективность компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Дефекты Т-клеточного рецептора. Активация экспрессии мРНК: RNASE6, MS4A6A, MTBP, FGFR2, BARD1

В прошлом десятилетии, до первых работ по молекулярному анализу ТНРМЖ, предпринимались попытки изучить прогностическую значимость различных гистологических подтипов опухоли. По современным представлениям, основным вариантом является инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная, которая составляет около 75% среди всех морфологических типов и характеризуется высоким пролиферативным индексом, наличием полиморфных ядер и низкой степенью дифференцировки. Остальные 25% представлены 47 морфологическими подтипами с разной частотой выявления. Наиболее распространенными из них являются метапластическая карцинома неспецифицированная, муцинозная карцинома, секреторная карцинома. Реже всего встречается гликогенсодержащая светлоклеточная аденокарцинома [9].

Классификации, основанные на профилях экспрессии генов, представляют собой более совершенный инструмент с прогностической и предсказательной точки зрения по сравнению с иммуногистохимическим исследованием.

В 2012 г. С. Curtis и соавт. разработали классификацию, основанную на оценке частоты точечных мутаций и дупликаций ряда генов. В результате анализа авторы выделили 10 интегративных кластеров, различающихся по преобладающему характеру мутаций. Опухоли базально-подобного типа, в основном (80%) имеют характеристики интегративных кластеров 4 и 10. Интегративный кластер 4 характеризуется наличием выраженной лимфоидной инфильтрации, а 10 — множественными хромосомными aberrациями [12].

В 2014 г. В. D. Lehmann и соавт. проанализировали профили экспрессии 2188 генов 587 больных и выявили 6 типов опухолей, различающихся по биологическим свойствам: базально-подобный 1, 2 (BL1, BL2); мезенхимальный (М), мезенхимально-стволо-

вой (MSL), иммуномодуляторный (IM), андрогенорецепторный (LAR). Остальные варианты были отнесены к нестабильному типу (UNS). Кроме того, авторы разделили существующие клеточные линии ТНРМЖ в соответствии с этой классификацией. BL является наиболее распространенным молекулярным подтипом (BL1 — 22%, BL2 — 12%). BL1 характеризуется нарушением экспрессии генов, регулирующих клеточный цикл и репарацию ДНК: амплификация MYC, PIK3CA, CDK6, KRAS, FGFR1, IGF1R, CCNE1, CDKN2A/B; делеции BRCA2, PTEN, MDM2, RB1, TP53. BL2 ассоциирован с гиперактивацией сигнальных путей (EGFR — epidermal growth factor receptor, NGF — nerve growth factor, Wnt/ β -катенин). Подтип М (21%) характеризуется дезорганизацией сигнальных путей, регулирующих клеточную миграцию, взаимодействие рецепторов с экстрацеллюлярным матриксом, а также дифференцировку (Wnt/ β -катенин, TGF- β ; transforming growth factor beta). Подтип MSL (10%) связан с низкой экспрессией генов, регулирующих пролиферацию, и высокой — генов, ассоциированных со стволовыми клетками (ABCA8, PROCR, ENG, ALDH1A1, PER1, ABCB1, BCL2, BMP2). Кроме того, клетки часто экспрессируют маркеры стволовых клеток (BMP2, ENG, KDR, NGFR, NTSE, PDGFR, VCAM1). Подтип IM (18%) характеризуется гиперэкспрессией генов, связанных с реализацией иммунного ответа: метаболические пути натуральных киллеров (NK), Т-хелперов (Th), В-клеток, дендритных клеток (DC), а также сигнальных путей, связанных с IL-7 и IL-12. Подтип IM по биологическим свойствам в большинстве случаев соответствует медулярной карциноме. Подтип LAR (9%) существенно отличается от других вариантов опухолей высоким уровнем экспрессии андрогенных рецепторов (в 10 раз выше по сравнению с другими типами) и гиперэкспрессией генов, ассоциированных с биосинтезом стероидных гормонов [13].

В 2015 г. М. D. Burstein и соавт. провели исследование, целью которого были модификация критериев и уточнение числа молекулярных подтипов ТНРМЖ в соответствии с профилями экспрессии 80 генов. В результате анализа было выделено четыре молекулярных подгруппы, определяемых гиперэкспрессией или амплификацией ряда генов, а также обозначены специфические биомаркеры для каждой из них:

- 1) люминальный — AP (LAR): андрогеновые рецепторы, муцин (MUC 1);
- 2) мезенхимальный (MES): IGF-1, ADRB2, EDBRB, PTGER 3/4, PTGFR, PTGFRA;
- 3) базально-подобный иммуносупрессивный (BLIS): VTCN1;
- 4) базально-подобный иммуноактивированный (BLIA): CTLA-4.

Подгруппы обладают прогностической значимостью в отношении безрецидивной ($p=0,019$) и опухоль-специфической выживаемости ($p=0,07$). В обоих случаях прогноз ухудшается в следующем порядке: BLIS>MES>LAR>BLIA [14].

В 2016 г. Y. R. Liu и соавт. провели интегральный транскрипционный анализ матричных (mRNA) и длинных некодирующих РНК (lncRNA) и предложили классификацию, основанную на преобладающих нарушениях в ключевых процессах канцерогенеза. Иммуномодулирующий подтип (IM, кластер А) ассоциирован с процессами иммуногенеза: экспрессия цитокинов, компонентов Т- и В-клеточных

рецепторов, хемокинов, элементов трансдукции сигнала внутрь клетки. Отмечается гиперэкспрессия генов хемокинов и их лигандов, ассоциированных с этими процессами: CCR2, CXCL13, CXCL11, CD1C, CXCL10, CCL5. Люминальный — AR подтип (LAR, кластер В) связан с активацией биосинтеза андрогенов и эстрогенов. Мезенхимальный подтип (MES, кластер С) ассоциирован с активацией процессов компонентов экстрацеллюлярного матрикса с клетками, а также гиперэкспрессией сигнального пути TGF- β . Базально-подобный иммуносупрессивный подтип (BLIS, кластер D) в отличие от мезенхимального характеризуется гиперактивацией процессов пролиферации клеток, что обусловлено гиперэкспрессией ряда регуляторных генов: *CENPF*, *BUB1*, *PRC1*. При этом процессы регуляции иммунного ответа в этом подтипе резко подавлены [15].

В настоящее время продолжают работы по выявлению и описанию молекулярных подтипов тройного негативного рака молочной железы. Большинство исследований базируются на оценке уровня mRNA различных генов.

Биомаркеры ТНРМЖ, мишени для тераностики, включают молекулы, экспрессирующиеся на мембране злокачественных клеток, а также элементы микроокружения опухоли (табл. 2).

Мишени для тераностики, связанные со стволовыми опухолевыми клетками. С каждым днем появляется все больше свидетельств того, что наличие

Мишени для тераностики трижды негативного рака молочной железы [16–30]

Таблица 2

Table 2

Targets for theranostics for triple negative breast cancer [16–30]				
Маркер (П/В)	Стволовые опухолевые клетки (С); зрелые опухолевые клетки (З); микроокружение (МО)	Прогностическое значение	Мишень для конъюгатов, БсАт, CAR-T	Мишень для диагностических/терапевтических РФП
1	2	3	4	5
CD24 (П)	С, МО	+	–	–
CD29 (П)	С	+	–	–
CD44(П)	С	+	+	–
CD70 (П)	С	+	–	–
CD133 (П)	С	+	+	–
CXCR4 (П)	С	+	–	+
EpCAM (П)	С	+	+	–
ALDH (В)	С	+	+	–
Notch(В)	С	+	+	–
GPNMB(П)	З	+	+	–
Trop-2(П)	З	+	+	–
LIV-1(П)	З	+	+	–
CA-6(П)	З	+	+	–
EGFR(П)	З	–	+	+
CMKLR1(П)	З	–	–	+
HDAC(П)	З	–	–	+
MYC(В)	З	–	–	+
TF(П)	З	–	–	+

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5
MUC1(П)	3	—	+	+
FR α (П)	3	+	+	+
CD13(П)	МО	+	—	—
GRPR(П)	3	—	—	+
PRLP(П)	3	+	+	—
PD-1(П)	МО	+	+	+
CTLA-4(П)	МО	+	+	+
LAG-3(П)	МО	+	+	+
TIM-3(П)	МО	+	+	—
TIGIT(П)	МО	+	+	—
IL-7R(П)	МО	+	+	—
TGF- β (В)	МО	+	+	—
CD33(П)	МО	+	—	+
CD2(П)	МО	+	—	+
CD3(П)	МО	+	—	+
CD4(П)	МО	+	—	+
CD7(П)	МО	+	—	+
CD8(П)	МО	+	—	+
CD56(П)	МО	+	—	+
CD206(П)	МО	+	—	+
FAP(П)	МО	+	—	+

П — поверхностный маркер; В — внутриклеточный маркер; БсАт — биспецифические антитела; CAR-T — клетки с химерным антигенным Т-рецептором; РФП — радиофармпрепарат; CD 24, 29, 44, 70, 133 — поверхностные маркеры стволовых опухолевых клеток; ALDH — альдегиддегидрогеназа; Notch — сигнальный путь; GPNMB — неметастатический гликопротеин b; Trop-2 — поверхностный трофобластический антиген; LIV-1 — цинксодержащий транспортный белок; CA6 — сиалогликомуцин; CXCR4 — рецептор хемокинов; EpCAM — молекула клеточной адгезии; EGFR — рецептор эндотелиального фактора роста; CMKLR1 — хемокиноподобный рецептор; HDAC — гистоновая деацетилаза; MYC — протоонкоген; MUC1 — муцин 1; FR α — рецептор фолата; GRPR — рецептор гастрин-высвобождающего пептида; PRLP — рецептор пролактина; PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT — ко-ингибирующие молекулы; IL-7R — рецептор IL-7; TGF- β — трансформирующий фактор роста бета; CD13, 33 — маркеры супрессорных клеток миелоидного происхождения; CD2 — маркер Т-лимфоцитов и натуральных киллеров; CD3 — общий маркер Т-лимфоцитов; CD4 — маркер Т-лимфоцитов хелперов; CD7 — ранний маркер Т-лимфоцитов; CD8 — маркер цитотоксических лимфоцитов; CD56 — маркер натуральных киллеров; CD206 — маннозный рецептор макрофагов; FAP — маркер тромбоцитов.

П — surface marker; В — intracellular marker; БсАт — bispecific antibodies; CAR-T — chimeric artificial T cell receptor; РФП — radiopharmaceutical; CD 24, 29, 44, 70, 133 — surface markers of cancer stem cells; ALDH — aldehyde dehydrogenase; Notch — signal pathway; GPNMB — non-metastatic transmembrane glycoprotein b; Trop-2 — tumor-associated calcium signal transducer 2; LIV-1 — zinc transporter; CA6 — carbonic anhydrase 6; CXCR4 — C-X-C chemokine receptor type 4; EpCAM — epithelial cell adhesion molecule; EGFR — epidermal growth factor receptor; CMKLR1 — chemokine-like receptor; HDAC — histone deacetylase; MYC — protooncogene; MUC1 — mucin 1; FR α — folate receptor; GRPR — gastrin-releasing peptide receptor; PRLP — prolactin receptor; PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT — co-inhibiting molecules; IL-7R — IL-7 receptor; TGF-b — transforming growth factor beta; CD13, 33 — markers of myeloid-derived suppressor cells; CD2 — marker of T cells and natural killers; CD3 — marker of T cells; CD4 — marker of helper T cells; CD7 — co-stimulatory molecule of T lymphocytes; CD8 — marker of cytotoxic T cells; CD56 — marker of natural killers; CD206 — receptor of macrophages; FAP — fibroblast activating factor.

CSC (cancer stem cells, стволовые опухолевые клетки) обуславливает высокий риск метастазирования и резистентность к лекарственной терапии. CSC — один из перспективных биомаркеров прогноза при ТНРМЖ, а их дефектные сигнальные пути являются мишенями для таргетных препаратов. CSC представляют собой небольшую субпопуляцию клеток с поверхностным фенотипом CD44⁺CD24[−], высоким уровнем экспрессии альдегиддегидрогеназы (ALDH), повышенным пролиферативным потенциалом, инвазивностью и EMT. До сих пор не ясно, образуются ли они из опухолевых или в результате мутации резидентных стволовых. В клинических исследованиях проде-

монстрировано, что экспрессия CD44⁺CD24[−]/low коррелирует с низкой эффективностью химиотерапии, высокой частотой отдаленного метастазирования, поражения лимфатических узлов, появлением рецидивов, в то время как ALDH является независимым прогностическим фактором в отношении отдаленных результатов лечения [16].

Самообновление CSC, и, как следствие, другие свойства, обеспечивающие инвазивность, резистентность к терапии и высокий метастатический потенциал, обусловлены гиперактивацией ряда сигнальных путей: Notch, Wnt/ β -катенин, HH, STAT3, TGF- β , JAK/STAT. Notch — сигнальный каскад,

включающий семейство трансмембранных лигандов и рецепторов. У человека описано четыре типа Notch-рецепторов (Notch 1–4), экспрессированных на поверхности мембраны, и пять лигандов (Delta-like (DLL) 1,3,4; Jaged (JAG)-1,2). Рецепторы и лиганды сигнального каскада Notch контролируют ключевые процессы, обеспечивающие злокачественный потенциал опухоли: Notch-1 участвует в регуляции пролиферации, формировании инвазивности и химиорезистентности; Notch-2 — в инициации опухолевой трансформации; Notch-3 — в регуляции пролиферации и миграции клеток, формировании химиорезистентности; Notch-4 стимулирует EMT и формирование резистентности к эндокринной терапии; DLL-1 регулирует процессы межклеточного взаимодействия; DLL-3 предотвращает апоптоз; DLL-4 активирует сигнальный путь NF- κ B, обеспечивая экспрессию VEGF; JAG-1 способствует активации ангиогенеза; JAG-2 при взаимодействии с Notch-2 активирует пролиферацию опухолевых клеток. Ген-мишень *Hes-1* запускает каскад реакций, участвующих в регуляции пролиферации и дифференцировки, а *Hey-1* — неоангиогенеза. Wnt/ β -катенин — сигнальный путь, имеющий ключевое значение в опухолевой инициации, EMT, формировании пула CSC и метастазировании. В опухолевых клетках нарушено нормально функционирование как канонического, так и неканонического Wnt/ β -катенин пути. Канонический путь связан со стабилизацией β -катенина. У человека он включает 19 Wnt-рецепторов, корецепторы (10 Frizzled (FZD)), белок, связанный с липопротеином низкой плотности (LRP 5/6)), а также ряд лигандов (WNT5A, WNT11, WNT3A), регулирующих миграцию и инвазию. HH (Hedgehog) — сигнальный путь, контролирующий самообновление популяции CSC. Семейство HH включает три секреторных лиганда: SHH (Sonic), экспрессируемый в эмбриональных клетках; IHH (Indian), выявляемый преимущественно в гемопоэтических стволовых клетках; DHH (Desert) — в клетках периферической нервной системы и яйцках. HH, помимо лиганда, включает трансмембранный рецептор (PTCH), ко-рецептор (SMO), а также три транскрипционных фактора (GLI-3), регулирующих экспрессию генов-мишеней, вовлеченных в формирование химиорезистентности и регуляцию ангиогенеза. TGF- β — член суперсемейства цитокинов, включающего более 30 функционально связанных факторов роста, в том числе 3 изоформы TGF- β (TGF- β 1–3), принимающих участие в регуляции процессов пролиферации, адгезии, апоптоза и дифференцировки. Сигнальный путь JAK/STAT играет важную роль во многих биологических процессах, связанных с канцерогенезом. Он включает киназы, активаторы транскрипции и различные лиганды. JAK — семейство безрецепторных тирозин-киназ, состоящее из четырех компонентов: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. JAK1, JAK2

и TYK2 экспрессируются во многих типах клеток; JAK3 — в гемопоэтических стволовых клетках. STAT (signal transducer and activator of the transcription) — семейство активаторов транскрипции: STAT 1–4, 5 α , 5 β , 6. JAK киназы активируются при лиганд-рецепторном взаимодействии различных цитокинов (IL-6, IL-11, IL-27, IL-31), хемокинов (IL-8, CXCR12, CXCR7), факторов роста (TGF- β , EGF, IGF, PDGF-C), пептидных гормонов (гастрин). Под действием цитокинов и факторов роста (IL-6, IL-8, TGF- β , IGF, EGF) происходит активация комплекса JAK/STAT3, который стимулирует экспрессию ряда генов, обеспечивающих EMT [16, 20, 31].

Мишени для тераностики, ассоциированные с дифференцированными опухолевыми клетками. Перспективными мишенями для тераностики являются молекулы, гиперэкспрессированные на поверхности мембраны и обладающие способностью к интернализации при взаимодействии с лигандом. В настоящее время в клетках ТНРМЖ выявлено несколько молекул, обладающих такими свойствами:

- 1) не метастатический гликопротеин b (GPNMB);
- 2) поверхностный трофобластический антиген-2 (Trop-2);
- 3) цинксодержащий транспортный белок (LIV-1);
- 4) сиалогликомуцин (CA6).

GPNMB участвует в ряде процессов, ассоциированных с канцерогенезом: клеточная миграция, инвазия, ангиогенез и EMT. Он является мишенью для глематумаба ведотина (CDX-011) — конъюгата, содержащего в качестве эффектора химический агент, разрушающий микротрубочки — монометил ауристатин Е (MMAE). Данные II фазы исследования EMERGE продемонстрировали, что CDX-011 более эффективен и менее токсичен по сравнению с химиотерапией у женщин с ТНРМЖ при наличии гиперэкспрессии GPNMB [27].

Trop-2 — трансмембранный гликопротеин, регулирующий процессы миграции и являющийся мишенью для сакцитузумаб говитекана (IMMU-132), содержащего в качестве активного агента ингибитор топоизомеразы I SN-38. Результаты II фазы исследования 33,3% объективных ответов у женщин с ТНРМЖ в третьей линии терапии [28].

LIV-1 участвует в регуляции экспрессии STAT-3, клеточной адгезии и EMT. Доклинические исследования продемонстрировали эффективность ладиразуумаба ведотина, связывающегося с экстрацеллюлярным доменом LIV-1 [29].

CA6 селективно экспрессируется на клетках многих солидных опухолей. Он является мишенью для препарата SAR566658, содержащего в качестве активного компонента DM4, разрушающего микротрубочки [30].

Мишени для тераностики трижды негативного рака молочной железы, ассоциированные с микроокружением опухоли. Под действием факторов,

продуцируемых злокачественными клетками, изменяются функциональные свойства ряда лимфоидных и миелоидных элементов, наиболее изученными из которых на данный момент являются опухолеассоциированные макрофаги (M2, TAM), супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSCs), Т-регуляторные клетки (Treg) и дендритные клетки (DC). Ключевая роль в деструкции опухоли принадлежит макрофагам (M1), натуральным киллерам (NK) и цитотоксическим лимфоцитам (CTL, CD8⁺).

В микроокружении опухоли и периферической крови существует две субпопуляции МФ — M1 и M2. M1 — классически активируемые МФ, поляризация которых из предшественников происходит под действием липополисахарида, IFN- γ и TNF- α . M2 — сборное название группы клеток макрофагального ряда (M2a, M2b, M2c, M2d), индуцирующихся под влиянием IL-4, IL-13, IL-10, TGF- β , Fc-рецепторов, комплемента и глюкокортикоидов. M2 образуются из моноцитов периферической крови, рекрутированных в очаг хемокиновыми лигандами (CCL-2, MCP-1), колониестимулирующими факторами (M-CSF, CSF-1) и сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF). В зонах хронической гипоксии в макрофагах синтезируются гипоксияиндуцированные факторы (HIF-1 и HIF-2). Они дерепрессируют синтез ряда белков, повышающих инвазивный потенциал, стимулирующих ангиогенез (VEGF, bFGF, PDGF), метастазирование и EMT (MMP, CCL2, CCL18). Кроме того, в них отмечается избыточная экспрессия аргиназы (Arg) и индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), снижающих концентрацию аргинина и триптофана, необходимых для нормального функционирования Т-лимфоцитов и NK [32].

MDSC представляют собой гетерогенную группу клеток, образующихся из кроветворного предшественника — незрелых миелоидных клеток (iMC, CD31⁺CD11b⁺CD15⁺). В норме их созревание происходит в костном мозге и селезенке. В микроокружении под действием гуморальных факторов (VEGF, IL-3, IL-4, IL-6) и лигандов хемокинов (CXCL 2, 5, 12; CCL 2, 5) блокируется их дальнейшая дифференцировка, в результате чего они накапливаются в первичных и метастатических очагах. У человека выявляется две субпопуляции MDSC: гранулоцитарные MDSC (gMDSC, CD11b⁺CD14⁺CD15⁺CD33⁺) и моноцитарные MDSC (mMDSC, CD11b⁺CD14⁺CD15⁺CD33⁺HLADR^{-/low}). MDSC — ключевые компоненты в индукции иммуносупрессии на фоне хронического воспаления. За счет активных метаболитов кислорода и азота они индуцируют анергию эффекторных клеток, способствуя рекрутингу Treg в опухоль и поляризации предшественников МФ в сторону M2. Кроме того, MDSC стимулируют ангиогенез и способствуют поддержанию популяции CSC [33].

DC — это субпопуляция, основной функцией которой является поглощение, процессинг и презентация антигенов в составе главного комплекса гисто-

совместимости I и II типа (МНС I и II) в комбинации с ко-стимулирующими молекулами Th (CD4⁺) непосредственно и опосредованно — CTL (CD8⁺). В настоящее время в литературе описано шесть субпопуляций DC с разными биологическими свойствами. Их активация происходит под действием «сигналов опасности» (хемокины и неоантигены), продуцирующихся опухолевыми клетками. Созревание DC, помимо презентации антигенов, сопровождается экспрессией костимулирующих молекул (CD40, ICAM 1, CD80/86, CD83), секрецией широкого спектра цитокинов (IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) и миграцией в лимфатические узлы, где происходит запуск программы активации Th. У человека морфологически и функционально различают две субпопуляции DC: миелоидные (mDC) и плазматонидные (pDC). mDC — классические DC, имеющие фенотип CD11c⁺CD4⁺CD45RO⁺, экспрессирующие МНС I, II и запускающие иммунный ответ при контакте с растворимыми антигенами. pDC с фенотипом CD11c⁻CD4⁺CD45RA⁺CD123⁺ и экспрессией МНС I поглощают клеточно-ассоциированные антигены [34].

Treg играют ключевую роль в предотвращении развития аутоиммунных реакций в физиологических условиях и формировании иммуносупрессии при канцерогенезе. Описаны две функционально сходные субпопуляции Treg. Одна из них имеет фенотип CD4⁺CD25^{hi}CTLA^{hi}FoxP3 и образуется в тимусе из недифференцированных лимфоцитов, другая, CD4⁺CD25^{variable}CTLA^{hi}FoxP3, возникает из периферических Th под действием избыточной концентрации глюкокортикоидов, эстрогенов, IL-2 и TGF- β . Механизм действия их связан с контактным ингибированием, секрецией супрессорных цитокинов (IL-10, IL-35, TGF- β) и прямым лизисом иммунокомпетентных клеток [35].

NK образуются из общего лимфоидного предшественника в костном мозге, откуда в дальнейшем распространяются в первичные и вторичные лимфоидные органы, а также в легкие и печень. Они могут элиминировать клетки, не экспрессирующие МНС I, а этот механизм используют зрелые клетки опухоли и CSC для предотвращения атаки со стороны цитотоксических лимфоцитов. У человека выявляются две субпопуляции NK: CD56^{bright}CD16⁻ (цитокин-продуцирующая) и CD56^{dim}CD16⁺ (цитотоксическая). Кроме того, выделяют несколько групп NK в зависимости от степени зрелости, определяемой экспрессией маркеров CD27 и CD11b. Незрелые NK их не экспрессируют. В процессе созревания сначала появляется CD27, затем CD11b. NK с фенотипом CD27⁺ обладают наилучшей способностью к секреции цитокинов, с фенотипом CD11b⁺CD27⁻ максимальной цитолитической активностью. Потенциально NK являются наиболее эффективными звеном в борьбе с опухолью, но под действием факторов

микроокружения (TGF- β , аденозин) они приобретают фенотип CD56^{bright}CD16⁻ и начинают экспрессировать проангиогенные регуляторы: матриксные металлопротеиназы (MMP9) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), что повышает инвазивный потенциал опухоли и приводит к истощению Т-клеток [36].

Третичные лимфоидные органы и биологические особенности микроокружения трижды негативного рака молочной железы. Генерация адаптивного иммунного ответа происходит во вторичных лимфоидных органах (селезенка, лимфатические узлы). Детальное изучение микроокружения позволило выявить, что непосредственно в опухоли образуются третичные лимфоидные органы (TLO), состоящие из Т-зон, содержащих в большом количестве DC и В — герминогенных центров. TLO включает В-лимфоциты (CD19⁺; CD20⁺) фолликулярные DC, локализующиеся в герминогенных центрах и экспрессирующие CD21, CD35, CD23; DC с маркерами CD83 и CD86; плазматические клетки с маркерами CD138 и CD269; различные субпопуляции Т-лимфоцитов: Th1, Th2, Treg; НФ (CD66) и МФ (CD68). Стимулятором формирования TLO является хроническое воспаление. Локальная продукция иммунокомпетентными и стромальными клетками CXCL13 и IL-17 приводит к рекрутингу специализированных клеток-индукторов формирования лимфоидной ткани (LTi), функции которых могут также выполнять Th17, В-клетки и М1. LTi экспрессируют лимфотоксин $\alpha_1\beta_2$ (LT $\alpha_1\beta_2$), связывающийся с LT β рецептором (LT β R) на мембране стромальных клеток, что приводит к продукции VEGF-C, экспрессии молекул адгезии (ICAM1, MADCAM1) и формированию HEV (венулы с высоким эндотелием). Комбинированный сигнал от IL-17 и LT $\alpha_1\beta_2$ -LT β R приводит к секреции хемокинов и лигандов (CXCL12, CXCL13, CCL9, CCL21), которые, в свою очередь стимулируют экспрессию LT $\alpha_1\beta_2$ на поверхности лимфоцитов, их рекрутингу через HEV и формированию Т- и В-зон. В большинстве проведенных исследований авторы приходят к выводу о том, что TLO является благоприятным прогностическим фактором при различных вариантах опухолей, включая ТНРМЖ [37].

К настоящему времени предложено несколько классификаций микроокружения опухоли, основанных на составе, плотности и локализации иммунокомпетентных клеток. G. Galon и соавт. предложили классификацию, включающую четыре подтипа опухолей с разными клеточными и молекулярно-биологическими характеристиками:

1) «горячие» опухоли: высокая степень инфильтрации Т-клетками, гиперэкспрессия ко-стимулирующих и ко-ингибирующих молекул: CTLA-4, TIM-3, LAG-3;

2) «измененные иммуносупрессивные»: инфильтрация Т-лимфоцитами низкая или отсутствует, при-

сутствуют растворимые иммуносупрессивные медиаторы (IL-10, TGF- β), присутствуют MDSC, гиперэкспрессированы CTLA-4, TIM-3, LAG-3;

3) «измененные иммуно-исключенные»: инфильтрация Т-лимфоцитами отсутствует, выражены гипоксия и неоваскуляризация, гиперэкспрессированы онкогены;

4) «холодные» опухоли: отсутствует инфильтрация Т-лимфоцитами, нет признаков реализации иммунного ответа [38].

Данные о клеточном составе микроокружения опухоли, полученные в ФГБУ «РНЦПХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России позволили заключить, что большинство образцов ТНРМЖ относятся либо к «измененным иммуносупрессивным», либо к «измененным иммуноисключенным». В образцах, богатых клеточными элементами, выражена инфильтрация Treg и MDSC (табл. 3).

Современные варианты тераностики трижды негативного рака молочной железы. ТНРМЖ характеризуется ограниченным набором стандартных терапевтических опций, а также высокой частотой метастазирования и рецидивирования. В связи с этим эта опухоль является моделью, на которой в первую очередь оцениваются новые диагностические и терапевтические подходы в онкологии. Тераностика — сравнительно новый подход в онкологии, включающий использование терапевтических композиций, сочетающих диагностические и терапевтические средства. Нанотераностика (тераностика с использованием наноматериалов) включает диагностический (оптическая флуоресценция, фотоакустическая визуализация, ПЭТ, ПЭТ-КТ, МРТ, МРТ с динамическим контрастным усилением), терапевтический (радионуклиды, химиотерапия, генная терапия, фотодинамическая терапия, фототермальная терапия) и молекулярный (наночастицы, молекулы функционализации и нацеливающие модули) компоненты.

Наночастицы доставляются в опухоль с помощью активного (фолат, трансферрин, галактозамин, пептиды, моноклональные тела и их фрагменты, альтернативные каркасные белки) или пассивного нацеливания. В последнем случае накопление в очаге зависит от структуры капилляров, стадии, локализации опухоли и происходит за счет эффекта повышенной проницаемости и удержания (EPR-эффект) или за счет наноиндуцированного межэндотелиального транспорта (NanoEL-эффект). Размер, форма, заряд и плотность наночастиц являются ключевыми параметрами, определяющими их динамику, стабильность, распределение и механизм инфильтрации опухоли. EPR-эффект связан с повышенной проницаемостью опухолевых капилляров. За счет нарушения нормальных механизмов ангиогенеза между капиллярами возникают щели диаметром до 200 нм, обеспечивающие проникновение в межклеточное пространство высокомолекулярных компонентов, приводящее к повышению осмотического давления. Таким же способом

Таблица 3

Относительные показатели иммунологических компонентов микроокружения трижды негативного рака молочной железы [20]

Table 3

Relative values of immunological components of the tumor microenvironment triple negative breast cancer [20]

Субпопуляции клеток	ME (RQ)
CD3 ⁺ CD16 ⁻	71,2 (69;80,1)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	22,2 (19;27,9)
CD3 ⁺ CD4 ⁺	30,0 (27,6;35)
CD4 ⁺ CD8 ⁺	0,2 (0;2,9)
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	10,2 (8,4;11,2)
CD16 ⁺ CD56 ⁺ HLA DR ⁺	2,9 (1,5;3,7)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	3,7 (2,2;4,1)
CD3 ⁻ CD19 ⁺	8,7 (7,9;9,4)
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻	12,1 (10,2;18)
αβT	63,7 (61;69,1)
γδT	8,1 (7,6;8,9)
LIN-HLADR-CD33 ⁺ CD66b ⁺ CD14 ⁻ CD15 ⁺	0,032 (0,025;0,15)
LIN-HLADR-CD33 ⁺ CD66b ⁻ CD14 ⁺ CD15 ⁻	0,96 (0,45;1,65)

ME — медиана; RQ — межквартильный размах; CD3⁺CD16⁻ — зрелые Т-лимфоциты; CD3⁺CD8⁺ — цитотоксические лимфоциты; CD3⁺CD4⁺ — Т-хелперы; CD4⁺CD8⁺ — дубль-позитивные Т-клетки; CD3⁻CD16⁺CD56⁺ — натуральные киллеры; CD16⁺CD56⁺HLA DR⁺ — активированные натуральные киллеры; CD3⁺CD16⁺CD56⁺ — TNK-клетки; CD3⁻CD19⁺ — В-лимфоциты; CD4⁺CD25⁺CD127⁻ — Т-регуляторные клетки; αβT — альфа/бета Т-клетки; γδT — гамма/дельта Т-клетки; LIN-HLADR-CD33⁺CD66b⁺CD14⁻CD15⁺ — гранулоцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения; LIN-HLADR-CD33⁺CD66b⁻CD14⁺CD15⁻ — моноцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения.

ME — median; RQ — interquartile range; CD3⁺CD16⁻ — T lymphocytes; CD3⁺CD8⁺ — cytotoxic T lymphocytes; CD3⁺CD4⁺ — helper T cells; CD4⁺CD8⁺ — double-positive T cells; CD3⁻CD16⁺CD56⁺ — natural killers; CD16⁺CD56⁺HLA DR⁺ — activated natural killers; CD3⁺CD16⁺CD56⁺ — TNK-cells; CD3⁻CD19⁺ — B lymphocytes; CD4⁺CD25⁺CD127⁻ — T-regulatory cells; αβT — alfa/beta T-cells; γδT — gamma/delta T-cells; LIN-HLADR-CD33⁺CD66b⁺CD14⁻CD15⁺ — granulocytic myeloid-derived suppressor cells; LIN-HLADR-CD33⁺CD66b⁻CD14⁺CD15⁻ — monocytic myeloid-derived suppressor cells.

в межклеточное пространство попадают и наночастицы. NanoEL-эффект реализуется при взаимодействии разнозаряженных наночастиц и молекул межклеточных контактов. Этот механизм может быть реализован на том этапе канцерогенеза, когда дезорганизация сосудистой сети еще не выражена [11].

С точки зрения быстрого внедрения в клиническую практику наиболее перспективными являются методы тераностики, связанные с ядерной медициной. В последние десять лет разработано несколько десятков радиофармпрепаратов для диагностики и лечения пациенток с ТНРМЖ. Большинство из них находится на доклиническом этапе или на I–II фазах клинических исследований. В качестве нацеливающих модулей для радиофармпрепаратов в онкологии используют моноклональные антитела и их фрагменты (Fab , F(ab')₂, минибоди, диабоди, scFv, нанободи), альтернативные каркасные белки (аффибоди, антикалин, дарпин, аднектин, кноттин, домен типа ингибитора Кунитца, авимер, центирин), нуклеиновые кислоты (аптамеры, малые интерферирующие РНК, антисенсорные олигонуклеотиды) и пептиды.

В настоящее время известно около трехсот радионуклидов, имеющих диагностический и терапевтический потенциал в онкологии. Свойства основных из них представлены в табл. 4 и 5.

Для диагностики и лечения ТНРМЖ используют препараты, созданные на основе ⁶⁸Ga, ⁸⁹Zr, ⁶⁴Cu, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu. Диагностические радиофармпрепараты применяются для визуализации мишеней таргетных препаратов или для оценки экспрессии маркеров, имеющих прогностическое значение. Помимо моноспецифических, для ТНРМЖ применяют также препараты на основе биспецифических антител и пептидов. В онкологии биспецифические молекулы применяются по отношению к мишеням, локализованным на одной клетке для повышения точности нацеливания, или на разных клетках с целью увеличения вероятности контактного взаимодействия, необходимого для реализации цитолитического эффекта. При ТНРМЖ реализуется первый механизм (табл. 6).

Клетки ТНРМЖ характеризуются высоким уровнем экспрессии EGFR. Панитумумаб и нимотузумаб — таргетные препараты, блокирующие EGFR. Диагностический радиофармпрепарат ^{99m}Tc-PmFab-His6 разработан для визуализации EGFR и мониторинга лечения панитумумабом. ¹¹¹In — источник электронов с низкой энергией (<30 keV) и малым пробегом в тканях (<10 мкм). Он может реализовать свой терапевтический потенциал за счет двойных разрывов ДНК при интернализации внутрь ядра. Радиофармпрепарат с такими свой-

Таблица 4

Характеристики радионуклидов, используемых для создания диагностических радиофармпрепаратов в онкологии (по D. Gosmann и соавт. [24], с изменениями)

Table 4

Characteristics of radionuclides used to create diagnostic radiopharmaceuticals in oncology (adapted from D. Gosmann et al. [24])

Радионуклид	ПЭТ/ОФЭКТ	Период полураспада	Энергия излучения (МэВ)	Способ производства
Фтор-18 (¹⁸ F)	ПЭТ	109,77 мин	0,634	Циклотрон
Углерод-11 (¹¹ C)	ПЭТ	20,38 мин	0,386	Циклотрон
Галлий-68 (⁶⁸ Ga)	ПЭТ	67,71 мин	1,899	Генератор
Цирконий-89 (⁸⁹ Zr)	ПЭТ	78,41 ч	0,9	Циклотрон
Медь-64 (⁶⁴ Cu)	ПЭТ	12,7 ч	0,278	Циклотрон
Иттрий-86 (⁸⁶ Y)	ПЭТ	14,7 ч	0,66	Циклотрон
Марганец-5 (⁵² Mn)	ПЭТ	5,6 дней	0,242	Циклотрон
Кобальт-55 (⁵⁵ Co)	ПЭТ	17,5 ч	0,57	Циклотрон
Тербий-152 (¹⁵² Tb)	ПЭТ	17,5 ч	1,14	Протон-индуцированное расщепление
Ниобий-90 (⁹⁰ Nb)	ПЭТ	14,6 ч	0,62	Циклотрон
Астат-72 (⁷² At)	ПЭТ	26,0 ч	1,17	Циклотрон
Германий-69 (⁶⁹ Ge)	ПЭТ	39,1 ч	0,49	Циклотрон
Йод-124 (¹²⁴ I)	ПЭТ	4,18 дней	0,687	Циклотрон
Технеций-99m (^{99m} Tc)	ОФЭКТ	6,1 ч	0,141	Генератор
Индий-111 (¹¹¹ In)	ОФЭКТ	2,8 дня	0,245	Циклотрон
Йод-123 (¹²³ I)	ОФЭКТ	13,22 ч	0,159	Циклотрон
Йод-131 (¹³¹ I)	ОФЭКТ	8,02 дня	0,364	Реактор

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.
ПЭТ (PET) — positron emission tomography; ОФЭКТ (SPECT) — single-photon emission computed tomography.

Таблица 5

Характеристики радионуклидов, применяемых для создания терапевтических радиофармпрепаратов (по G. Sgourus и соавт. [22], с изменениями)

Table 5

Characteristics of radionuclides used to create therapeutic radiopharmaceuticals (adapted from G. Sgourus et al. [22])

Радионуклид	α/β-эмиттер	Приблизительный пробег в тканях, мм	Период полураспада
Иттрий-90 (⁹⁰ Y)	β ⁻	5,3	64,1 ч
Йод-131 (¹³¹ I)	β ⁻	0,8	8,0 сут
Самарий-153 (¹⁵³ Sm)	β ⁻	0,4	46,5 ч
Лютеций-177 (¹⁷⁷ Lu)	β ⁻	0,62	6,6 сут
Астат-211 (²¹¹ At)	α	0,05	7,2 ч
Радий-223 (²²³ Ra)	α	0,05–0,08	11,4 сут
Актиний-225 (²²⁵ Ac)	α	0,05–0,08	10,0 сут
Торий-227 (²²⁷ Th)	α	0,05–0,08	18,7 сут

ствами был создан на основе нимотузумаба: ¹¹¹In-bp-DTPA-нимотузумаб. Он продемонстрировал двукратное повышение степени торможения опухолевого роста на модели MDA-MB-468 [11, 39].
Препараты ⁶⁴Cu-HDACi и ^{99m}Tc-HYNIC-siRNA1 предназначены для использования с предсказательной целью. ⁶⁴Cu-HDACi позволяет оценить экспрессию гистоновой деацетилазы (HDAC), модулирующей транскрипцию ряда генов и оценить целесообразность применения ингибиторов HDAC (роми-депсин, панобиностат, воиностат, белиностат). Рецептор хемокина CXCR4 — потенциальная

мишень генотерапии с использованием технологии РНК — интерференции. ^{99m}Tc-HYNIC-siRNA1 позволяет оценить экспрессию мишени и целесообразность применению этого метода лечения [41, 45].
Препараты ⁶⁸Ga-DOTA-ADX-CG34, ⁸⁹Zr-трансферрин, ⁶⁴Cu-NOTA-ALT-836-Fab и ^{99m}Tc-S1-ар-MUC1 предназначены для оценки прогноза. ⁶⁸Ga-DOTA-ADX-CG34 связывается с CMKLR1 — хемокин-подобным рецептором, участвующим в регуляции ангиогенеза, воспаления и пролиферации и ассоциированным с длительным безрецидивным периодом. Мишенью ⁸⁹Zr-трансферрина являются

Таблица 6

Диагностические и терапевтические радиофармпрепараты для трижды негативного рака молочной железы

Table 6

Diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals for triple negative breast cancer

Мишени	Препарат	Структура нацеливающего модуля	Диагностический (Д)/терапевтический (Т)	Метод визуализации
EGFR [39, с. 38–42]	^{99m}Tc -PmFab-His6	Fab	Д	ОФЭКТ/КТ
	^{111}In -bp-DTPA-нимотузумаб	Антитело	Т	ОФЭКТ
CMKLR1 [40, с. 6723–6725]	^{68}Ga -DOTA-ADX-CG34	Пептид	Д	ПЭТ/МРТ
HDAC [41, с. 858–860]	^{64}Cu -HDACi	Аптамер	Д	ПЭТ/КТ
MYC [42, с. 54–56]	^{89}Zr -трансферрин	Белок	Д	ПЭТ
TF [43, с. 3–8]	^{64}Cu -NOTA-ALT-836-Fab	Fab	Д	ПЭТ
MUC1 [44, с. 2496–2498]	^{99m}Tc -S1-ap-MUC1	Конъюгат аптамер-наночастица	Д	ОФЭКТ
CXCR4 [45, с. 1806–1810]	^{99m}Tc -HYNIC-siRNA1	siRNA	Д	ОФЭКТ
GRPR/FA [46, с. 217–218]	^{99m}Tc -BBN-FA	Биспецифический пептид	Д	ОФЭКТ/КТ
	^{177}Lu — BBN-FA	Биспецифический пептид	Т	ОФЭКТ/КТ
EGFR/c-MET [47, с. 386–390]	^{89}Zr ZrDFO-амивантамаб	Биспецифическое антитело	Д	ПЭТ/КТ
T/CEA [48, с. 4990–4992]	^{89}Zr -AMG211	Биспецифическое антитело	Д	ПЭТ
$\alpha\beta_3$ /CD13 [49, с. 3–10]	^{68}Ga -NGR-RGD	Биспецифический пептид	Д	ПЭТ/КТ
PSMA [50, с. 4–9]	^{177}Lu -PSMA-617/ ^{68}Ga -PSMA-11	Пептид	Т	ПЭТ/КТ

EGFR — рецептор эндотелиального фактора роста; CMKLR1 — хемокин-подобный рецептор; HDAC — гистоновая деацетилаза;

MYC — протоонкоген; TF — тканевой фактор (тромбокиназа, CD142); MUC1 — муцин 1; FA — рецептор фолата; CXCR4 — рецептор хемокинов; GRPR — рецептор гастрин-высвобождающего пептида; FA — рецептор фолата; HER-2 — рецептор эпидермального фактора роста; cMET — тирозин-киназа; CEA — раково-эмбриональный антиген; CD13 — аминопептидаза N, маркер супрессорных клеток миелоидного происхождения; PSMA — простат-специфический мембранный антиген; siRNA — малая интерферирующая РНК; ОФЭКТ — одnofотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; КТ — компьютерная томография.

EGFR — epidermal growth factor receptor; CMKLR1 — chemokine-like receptor; HDAC — histone deacetylase; MYC — protooncogene;

TF — tissue factor; MUC1 — mucin 1; FA — folate receptor; CXCR4 — C-X-C chemokine receptor type 4; GRPR — gastrin-releasing peptide receptor; FA — folate receptor; HER-2 — receptor tyrosine-protein kinase erb-2; cMET — tyrosine-protein kinase Met; CEA — cancer embryonic antigen; CD13 — aminopeptidase N, marker of myeloid-derived suppressor cells; PSMA — prostate — specific membrane antigen; siRNA — small interfering RNA; siRNA — small interfering RNA; (SPECT) — single-photon emission computed tomography; ПЭТ (PET) — positron emission tomography; КТ (CT) — computed tomography.

клетки с гиперэкспрессией протоонкогена MYC, участвующего в регуляции клеточной пролиферации, апоптоза, метаболизма и гиперэкспрессированного у 87% пациенток ТНРМЖ. ^{64}Cu -NOTA-ALT-836-Fab связывается с тканевым фактором TF (тромбокиназа, CD142), гиперэкспрессия которого связана с плохим прогнозом. ^{99m}Tc -S1-ap-MUC1 используется для оценки экспрессии MUC1 — поверхностного гликопротеина, связанного с высокой частотой метастазирования и экспрессирующегося в 94% образцов ТНРМЖ [42, с. 54–56; 43, с. 3–8; 44, с. 2496–2498].

Фолат (FA) — основной компонента метаболизма ДНК. Рецептор фолата (FR), так же как и рецептор гастрин-высвобождающего пептида (GRPR), гиперэкспрессированы в большинстве образцов ТНРМЖ. С использованием биспецифического пептида созданы два препарата для визуализации этих мишеней и терапии. Препарат ^{89}Zr ZrDFO-амивантамаб

предназначен для оценки целесообразности применения таргетного препарата амивантамаб, блокирующего эндотелиальный и гепатоцитарный факторы роста. Два других препарата, созданных на основе биспецифических молекул: ^{89}Zr -AMG211 и ^{68}Ga -NGR-RGD — могут использоваться для оценки прогноза заболевания [46–49].

Простатспецифический мембранный антиген (PSMA) — мишень для тераностики рака предстательной железы. В ряде работ продемонстрировано, что PSMA экспрессируется на клетках ТНРМЖ, что демонстрирует перспективность применения пары ^{177}Lu -PSMA-617/ ^{68}Ga -PSMA-11 для диагностики и лечения этой патологии [50].

Наноструктуры, применяемые для лечения трижды негативного рака молочной железы. В последние несколько десятилетий развиваются технологии, связанные с созданием наночастиц, которые могли бы обеспечить доставку диагностических и терапевтиче-

ских агентов к мишени, обеспечив при этом минимальное токсическое воздействие. ТНРМЖ находится в первой десятке опухолей, на которых испытываются наноструктуры, что связано с неудовлетворительными отдаленными результатами при стандартных вариантах лечения. К настоящему времени разработано более тридцати различных наноносителей, пригодных для доставки диагностических и терапевтических агентов. В табл. 7 приведены примеры наночастиц, продемонстрировавших диагностический и/или терапевтический потенциал в доклинических и клинических исследованиях.

Липосомы — сферические наночастицы около 400 нм в диаметре, окруженные двойным слоем липидов. Они обладают способностью легко конъюгироваться с нацеливающими модулями и могут нести сразу несколько терапевтических агентов. W. Dai и соавт. продемонстрировали липосомы, содержащие доксорубин и рапамицин, модифицированные октапептидом, связывающимся с интегрином- $\alpha 3$, в большей степени ингибировали рост опухоли, чем растворы препаратов [51].
Мицеллы — коллоидные частицы (5–100 нм) с гидрофобным ядром и гидрофильной оболочкой.

Таблица 7

Наноструктуры, применяемые для доставки эффекторных агентов к клеткам трижды негативного рака молочной железы [11, 18]

Table 7

Nanostructures used to deliver effector agents to cells of triple-negative breast cancer [11, 18]			
Наноситель	Описание	Преимущества	Недостатки
Липосомы	Везикулы с липидной мембраной	Хороший профиль безопасности. Длительный период полураспада. Возможность функционализации	Нестабильность. Малая емкость. Сложность стерилизации
Мицеллы	Коллоидные носители с гидрофильной оболочкой и гидрофобным ядром	Быстрая биodeградация. Усиленное поглощение за счет EPR эффекта	Высокая концентрация поверхностно-активных веществ
Дендримеры	Макромолекулы размером 10–100 нм, состоящие из разветвленных мономеров, радиально выходящих из центрального ядра	Возможность функционализации	Токсичность
«Золотые» наночастицы	Наночастицы, содержащие золото	Возможность функционализации. Возможность инфракрасной визуализации	Не изучены
Нанокристаллы	Наноразмерные кристаллы	Простая загрузка терапевтических средств. Легкая масштабированность	Токсичность
Карбоновые нанотрубки	Однослойные (1–2 нм) или многослойные (5–100 нм) углеродные трубки	Возможность функционализации. Возможность инфракрасной визуализации	Токсичность
Солидные липидные наночастицы (SLNs)	Липидные наночастицы, находящиеся в твердом состоянии при комнатной температуре	Хорошая биodeградируемость. Длительное высвобождение эффекторного агента	Низкая стабильность
Наноструктурированные липидные носители (NLCs)	Наночастицы, включающие жидкие и твердые липиды	Хорошая биосовместимость. Длительное высвобождение эффекторного агента	Низкая стабильность (выше, чем у SLNs)
Пористые частицы кремния (MSNs)	Наночастицы кремния с четко определенной пористостью	Хорошая биосовместимость. Возможность функционализации. Регулируемый размер пор	Сложность масштабирования
ДНК наноструктуры	Наночастицы, состоящие из ДНК, формирующей различные третичные структуры (тетраэдр, куб, пирамида)	Возможность функционализации	Не изучены

EPR — эффект повышенной проницаемости и удерживания.
EPR — the effect of increased permeability and retention.

Наиболее изучены к настоящему времени липосомы, мицеллы, дендримеры и металлические наночастицы.

R. V. Kutty и S. S. Feng разработали содержащие доцетаксел-содержащие цетуксимаб-связанные мицеллы альфа-токоферола, которые ингибировали

рост опухолевых клеток в значительно большей степени, чем доцетаксел [52].

Дендримеры — синтетические макромолекулы (10–100 нм), состоящие из мономеров одинаковой или разной структуры. Как и липосомы, они имеют гидрофобное ядро и гидрофильную периферию. Дендримеры могут использоваться для доставки малой интерферирующей РНК (siRNA) и для создания диагностических препаратов, визуализирующихся в инфракрасном свете и на MPT (GDOTA)₄₂-G4РАМAM-DL680 [53, 54].

Металлические наночастицы, включающие золото, серебро, платину, цинк, оксид титана, представляются наиболее перспективными носителями эффекторных агентов в онкологии ввиду уникального сочетания магнитных, оптических и электрических свойств, позволяющих использовать их для мультимодальной противоопухолевой терапии. Наиболее изучены наночастицы золота (AuNPs). Современные технологии позволяют использовать их в различных конфигурациях: нанооболочки (AuNS), наностержни (AuNR), нанокластеры (AuNC). Т. Andey и соавт. на моделях продемонстрировали противоопухолевый эффект AuNR с цисплатином в сочетании с низкоинтенсивным лазером. Y. Wu и соавт. получили результаты, подтверждающие эффективность фототермального эффекта, достигаемого при комбинации термогеля и AuNPs с доксорубицином [55, 56].

Заключение. Тераностика в настоящее время представляет собой одно из наиболее динамично развивающихся направлений в онкологии. Тераностические подходы в отношении ТНRMЖ создают новые воз-

можности как с точки зрения разработки новых терапевтических опций, так и в области разработки прогностических систем. Трижды негативный рак представляет собой один из самых агрессивных вариантов опухолей молочной железы. В последнее десятилетие был апробирован ряд методов лечения, включая иммунотерапию (атезолизумаб, пембролизумаб) и ингибиторы поли-АДФ-рибоза полимеразы 1/2 (PARP1/2; олапариб, талазопариб, нирапариб, рупапариб, велипариб), которые позволили улучшить отдаленные результаты у отдельных групп пациенток. В то же время стало очевидно, что использование индивидуализированных лечебных программ в ближайшей перспективе является ключевым моментом повышения эффективности лечения. В отдаленной перспективе основные усилия должны быть направлены на разработку препаратов, направленных на известные молекулярные мишени. В отличие от многих других опухолей, ТНRMЖ характеризуется наличием большого числа биомаркеров, ассоциированных со зрелыми и стволовыми опухолевыми клетками, а также компонентами микроокружения опухоли, которые могут быть мишенями для диагностических и терапевтических препаратов. Для селекции наиболее перспективных биомаркеров ТНRMЖ, требующей анализа больших объемов данных, ряд исследователей предлагают внедрять технологии искусственного интеллекта в клиническую практику [57]. Перспективы повышения эффективности лечения ТНRMЖ связаны также с внедрением наночастиц, которые позволяют снизить токсичность традиционных методов лечения и обеспечить реализацию одновременно нескольких методов лечения.

Сведения об авторах:

Молчанов Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: molchanovo@mail.ru; ORCID 0000–0003–3882–1720.

Майстренко Дмитрий Николаевич — доктор медицинских наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: may64@inbox.ru; ORCID 0000–0001–8174–7461.

Станжевский Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: stanzhevsky@yandex.ru; ORCID 0000–0002–1630–0564.

Information about the authors:

Oleg E. Molchanov — Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Research of the Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 197758, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya st., 70; e-mail: molchanovo@mail.ru; ORCID 0000–0003–3882–1720.

Dmitry N. Maystrenko — Dr. of Sci (Med.), Head of A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya st. 70; ORCID 0000–0001–8174–7461;

Andrei A. Stanzhevskii — Dr. of Sci (Med.), Deputy Director for Research, A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya st. 70; ORCID 0000–0002–1630–0564;

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: *О. Е. Молчанов, А. А. Станжевский* — подготовка и редактирование текста рукописи; *Д. Н. Майстренко* — утверждение окончательного варианта рукописи.

Author contribution. All authors confirm the compliance of their authorship, according to the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). The greatest contribution is distributed as follows: *OEM, AAS* — preparation and editing of the text of the manuscript; *DNM* — approval of the final version of the manuscript.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Государственное задание 37.15–2021; 121040200135–3.

Financing. The research was supported financially by Ministry of Health of the Russian Federation. State assignment 37.15–2021; 121040200135–3.

Поступила/Received: 14.12.2022.

Принята к печати/Accepted: 29.05.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hwang S.Y., Park S., Kwon Y. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer // *Pharmacology & Therapeutics*. 2019. Vol. 199. P. 30–57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.006.
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021. Vol. 71, No. 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Kaprin A.D., Starinski V.V., Shachzadova A.O., editors. *The state of oncological care to the population of Russian Federation in 2019*. Moscow: MNI OI named after P. A. Gercen. 2020. 239 p. (In Russ.).]
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumors // *Nature*. 2000. Vol. 406, No. 6797. P. 747–752. doi: 10.1038/35021093.
- Prat A., Perou C.M. Deconstruction the molecular portraits of breast cancer // *Molecular Oncology*. 2010. Vol. 5, No. 1. P. 5–23. doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003.
- Perou C.M. Molecular stratification of triple-negative breast cancer // *The Oncologist*. 2011. Vol. 16 (suppl 1). P. 61–70. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S1-61.
- Yao H., He G., Yan S. et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? // *Oncotarget*. 2016. Vol. 8, No. 1. P. 1913–1924. doi: 10.18632/oncotarget.12284.
- Fragomeni S.M., Sciallis A., Jeruss J.S. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer // *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2018. Vol. 27, No. 1. P. 95–120. doi: 10.1016/j.soc.2017.08.005.
- Sharma P. Biology and management of patients with triple-negative breast cancer // *The Oncologist*. 2016. Vol. 21, No. 9. P. 1050–1062. doi: 10.1634/theoncologist.2016–0067.
- Bhushan A., Gonsalves A., Menon J.U. Current state of breast cancer diagnosis, treatment, and theranostics // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, No. 5. P. 723. doi: 10.3390/pharmaceutics13050723.
- Thakur V., Kutty R.V. Recent advances nanotheranostics for triple negative breast cancer treatment // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019. Vol. 38, No. 1. P. 430. doi: 10.1186/s13046-019-1443-1.
- Curtis C., Shah S.P., Chin S.F. et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumors reveals novel subgroups // *Nature*. 2012. Vol. 486, No. 7403. P. 346–352. doi: 10.1038/nature10983.
- Lehmann B.D., Pietersen J.A. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes // *The Journal of Pathology*. 2013. Vol. 232, No. 2. P. 142–150. doi: 10.1002/path.4280.
- Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M. et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer // *Clinical Cancer Research*. 2015. Vol. 21, No. 7. P. 1688–1698. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
- Liu Y.R., Jiang Y.Z., Xu X.E. et al. Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Res*. 2016. Vol. 18, No. 1. doi: 10.1186/s13058-016-0690-8.
- Walcher L., Kistenmacher A.K., Suo H. et al. Cancer stem cells — origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01280.
- Sivaganesh V., Promi N., Maher S., Peethambaran B. Emerging immunotherapies against novel molecular targets in breast cancer // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No. 5. P. 2433. doi: 10.3390/ijms22052433.
- Pawar A., Prabhu P. Nanosoldiers: a promising strategy to combat triple negative breast cancer // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 110. P. 319–341. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.122.
- Fang H., Cavaliere A., Li Z. et al. Preclinical advances in theranostics for the different molecular subtypes of breast cancer // *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 9, No. 12. P. 627693. doi: 10.3389/fphar.2021.627693.
- Molchanov O.E., Maistrenko D.N., Granov D.A. et al. Biomarkers and potential targets for immune and cellular therapy in triple negative breast cancer // *Cellular Therapy and Transplantation*. 2022. Vol. 11, No. 2. P. 16–30. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-2-16-30.
- Schaefer N., Prior J.O., Schottelius M. From theranostics to immunotheranostics: the concept // *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020. Vol. 54, No. 2. P. 81–85. doi: 10.1007/s13139-020-00639-6.
- Sgouros G., Bodei L., McDevit M.R., Nedrow J.R. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020. Vol. 19, No. 9. P. 589–608. doi: 10.1038/s41573-020-0073-9.
- Freise A.S., Wu A.M. *In vivo* imaging with antibodies and engineered fragments // *Molecular Immunology*. 2015. Vol. 67, No. 2. P. 142–152. doi: 10.1016/j.molimm.2015.04.001.
- Gosmann D., Russell L., Weber W.A. et al. Promise and challenges of clinical non-invasive T-cell tracking in the era of cancer immunotherapy // *EJNMMI Research*. 2022. Vol. 12, No. 5. doi: 10.1186/s13550-022-00877-z.
- Zhang C., Yu X., Gao L. et al. Noninvasive imaging of CD206-positive M2 macrophages as an early biomarker for post-chemotherapy tumor relapse and lymph node metastasis // *Theranostics*. 2017. Vol. 7, No. 17. P. 4276–4288. doi: 10.7150/thno.20999.
- Giesel F.L., Kratochwil C., Lindner T. et al. 68Ga-FAPI PET/CT: biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers // *Journal of Nuclear Medicine*. 2018. Vol. 60, No. 3. P. 386–392. doi: 10.2967/jnumed.118.215913.
- Wolska-Washer A., Robak T. Safety and tolerability of antibody-drug conjugates in cancer // *Drug Safety*. 2019. Vol. 42, No. 2. P. 295–314. doi: 10.1007/s40264-018-0775-7.
- Bardia A., Mayer I.A., Vahdat L.T. et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380, No. 8. P. 741–751. doi: 10.1056/nejmc1903943.
- Nejadmoghaddam M.R., Minai-Tehrani A., Ghahremanzadeh R. et al. Antibody-drug conjugates: possibilities and challenges // *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2019. Vol. 11, No. 1. P. 3–23.
- Gomez-Roca C.A., Boni V., Moreno V. et al. A phase I study of SAR566658, an anti- CA6-antibody drug conjugate (ADC) in patients with CA6-positive advanced solid tumors (NCT01156870) // *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34 (Suppl. 15). P. 2511. doi: 10.1200/jco.2016.34.15_suppl.2511.
- Li W., Yang H., Li X. et al. Signaling pathway inhibitors target breast cancer stem cells in triple-negative breast cancer // *Oncology Reports*. 2018. Vol. 41, No. 1. P. 437–446. doi: 10.3892/or.2018.6805.
- Hung C.H., Chen F.M., Lin Y.C. et al. Altered monocyte differentiation and macrophage polarization patterns in patients with breast cancer // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, No. 1. doi: 10.1186/s12885-018-4284-y.
- Millrud C.R., Bergenfelz C., Leandersson K. On the origin of myeloid-derived suppressor cells // *Oncotarget*. 2016. Vol. 8, No. 2. P. 3649–3665. doi: 10.18632/oncotarget.12278.
- Wculek S.K., Cueto F.J., Mujal A.M. et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy // *Nature Reviews Immunology*. 2019. Vol. 20, No. 1. P. 7–24. doi: 10.1038/s41577-019-0210-z.
- Lorenzo-Sanz L., Muñoz P. Tumor-infiltrating immunosuppressive cells in cancer-cell plasticity, tumor progression and therapy response // *Cancer Microenvironment*. 2019. Vol. 12, No. 2–3. P. 119–132. doi: 10.1007/s12307-019-00232-2.
- Chiosso L., Dumas P.Y., Vienne M., Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer // *Nature Reviews Immunology*. 2018. Vol. 18, No. 11. P. 671–688. doi: 10.1038/s41577-018-0061-z.

37. Lin L., Hu X., Zhang H., Hu H. Tertiary lymphoid organs in cancer immunology: mechanisms and the new strategies for immunotherapy // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.01398.
38. Galon J., Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019. Vol. 18, No. 3. P. 197–218. doi: 10.1038/s41573-018-0007-y.
39. Chan C., Fonge H., Lam K., Reilly R.M. Effectiveness and normal tissue toxicity of auger electron (AE) radioimmunotherapy (RIT) with [^{111}In]Bn-DTPA-nimotuzumab in mice with triple-negative or trastuzumab-resistant human breast cancer xenografts that overexpress EGFR // *Nuclear Medicine and Biology*. 2019. Vol. 80–81. P. 37–44. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2019.10.001.
40. Erdmann S., Niederstadt L., Koziol E.J. et al. CMKLRI-targeting peptide tracers for PET/MR imaging of breast cancer // *Theranostics*. 2019. Vol. 9, No. 22. P. 6719–6733. doi: 10.7150/thno.34857.
41. Meng Q., Li F., Jiang S., Li Z. Novel ^{64}Cu -labeled CUDC-101 for *in Vivo* PET imaging of histone deacetylases // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2013. Vol. 4, No. 9. P. 858–862. doi: 10.1021/ml400191z.
42. Henry K.E., Dilling T.R., Abdel-Atti D. et al. Noninvasive ^{89}Zr -transferrin PET shows improved tumor targeting compared with ^{18}F -FDG PET in MYC-overexpressing human triple-negative breast cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. 2017. Vol. 59, No. 1. P. 51–57. doi: 10.2967/jnumed.117.192286.
43. Shi S., Hong H., Orbay H. et al. ImmunoPET of tissue factor expression in triple-negative breast cancer with a radiolabeled antibody Fab fragment // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015. Vol. 42, No. 8. P. 1295–1303. doi: 10.1007/s00259-015-3038-1.
44. Pascual L., Cerqueira-Coutinho C., García-Fernández A. et al. MUC1 aptamer-capped mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery and radio-imaging applications // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2017. Vol. 13, No. 8. P. 2495–2505. doi: 10.1016/j.nano.2017.08.006.
45. Fu P., Shen B., Zhao C., Tian G. Molecular imaging of MDM2 messenger RNA with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled antisense oligonucleotides in experimental human breast cancer xenografts // *Journal of Nuclear Medicine*. 2010. Vol. 51, No. 11. P. 1805–1812. doi: 10.2967/jnumed.110.077982.
46. Aranda-Lara L., Ferro-Flores G., Azorin-Vega E. et al. Synthesis and evaluation of Lys 1 (α,γ -Folate)Lys 3 (^{177}Lu -DOTA)-Bombesin(1–14) as a potential theranostic radiopharmaceutical for breast cancer // *Applied Radiation and Isotopes*. 2016. Vol. 107. P. 214–219. doi: 10.1016/j.apradiso.2015.10.030.
47. Cavaliere A., Sun S., Lee S. et al. Development of [^{89}Zr]ZrDFO-amivantamab bispecific to EGFR and c-MET for PET imaging of triple-negative breast cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020. Vol. 48, No. 2. P. 383–394. doi: 10.1007/s00259-020-04978-6.
48. Waaijer S.J.H., Warnders F.J., Stienen S. et al. Molecular imaging of radiolabeled bispecific T-cell engager ^{89}Zr -AMG211 targeting CEA-positive tumors // *Clinical Cancer Research*. 2018. Vol. 24, No. 20. P. 4988–4996. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-18-0786.
49. Gai Y., Jiang Y., Long Y. et al. Evaluation of an integrin $\alpha\beta 3$ and aminopeptidase N dual-receptor targeting tracer for breast cancer imaging // *Molecular Pharmaceutics*. 2020. Vol. 17, No. 1. P. 349–358. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01134.
50. Morgenroth A., Tinkir E., Vogg A. T. et al. Targeting of prostate-specific membrane antigen for radio-ligand therapy of triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Research*. 2019. Vol. 21, No. 1. doi: 10.1186/s13058-019-1205-1.
51. Dai W., Yang F., Ma L. et al. Combined mTOR inhibitor rapamycin and doxorubicin-loaded cyclic octapeptide modified liposomes for targeting integrin $\alpha 3$ in triple-negative breast cancer // *Biomaterials*. 2014. Vol. 35, No. 20. P. 5347–5358. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.036.
52. Kutty R.V., Feng S.-S. Cetuximab conjugated vitamin E TPGS micelles for targeted delivery of docetaxel for treatment of triple negative breast cancers // *Biomaterials*. 2013. Vol. 34, No. 38. P. 10160–10171. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.043.
53. Finlay J., Roberts C.M., Lowe G. et al. RNA-based TWIST1 inhibition via dendrimer complex to reduce breast cancer cell metastasis // *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 1–12. doi: 10.1155/2015/382745.
54. Zhang L., Varma N.R., Gang Z.Z. et al. Targeting triple negative breast cancer with a small-sized paramagnetic nanoparticle // *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*. 2016. Vol. 7, No. 5. doi: 10.4172/2157-7439.1000404.
55. Andey T., Sudhakar G., Marepally S. et al. Lipid nanocarriers of a lipid-conjugated estrogenic derivative inhibit tumor growth and enhance cisplatin activity against triple-negative breast cancer: pharmacokinetic and efficacy evaluation // *Molecular Pharmaceutics*. 2015. Vol. 12, No. 4. P. 1105–1120. doi: 10.1021/mp5008629.
56. Wu Y., Wang H., Gao F. et al. An injectable supramolecular polymer nanocomposite hydrogel for prevention of breast cancer recurrence with theranostic and mam-moplastic functions // *Advanced Functional Materials*. 2018. Vol. 28, No. 12. P. 1801000. doi: 10.1002/adfm.201801000.
57. Bouaud J., Pelayo S., Lamy J.B. et al. Implementation of an ontological reasoning to support the guideline-based management of primary breast cancer patients in the desire project // *Artificial Intelligence in Medicine*. 2020. Vol. 108. P. 101922. doi: 10.1016/j.artmed.2020.101922.

Уважаемые коллеги!

15 декабря 2023 года состоится VII Телеконференция «Современные стандарты анализа лучевых изображений и принципы построения заключения».

В этом году программа включает молекулярное и мультипараметрическое картирование при раке молочной железы, лучевую диагностику нейроэндокринных опухолей, терапию рака предстательной железы, аномалии развития ЦНС, легких и сердца и пр.

Мероприятие пройдет в онлайн-формате. Регистрация на мероприятие будет открыта в ноябре 2023 на сайте anobnic.ru.

Подробная информация:

тел.: +7 (921) 956-92-55

на сайте: anobnic.ru

УДК 616.441-006.6-089.87/-073.916:615.849.1
<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-31-41>

ПЭТ/КТ С РАЗЛИЧНЫМИ РАДИОФАРМАПРЕПАРАТАМИ В ДИАГНОСТИКЕ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР

Н. В. Центр^{ID*}, А. Э. Эртман^{ID}, Д. В. Рыжкова^{ID}

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Медуллярный рак — редкая злокачественная нейроэндокринная опухоль щитовидной железы. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) не имеет характерной клинической картины. Ввиду отсутствия специфической симптоматики, заболевание, как правило, впервые диагностируют на стадии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, а иногда и внутренних органов. Пяти- и десятилетняя выживаемость после обнаружения отдаленных метастазов составляет 25% и 10% соответственно.

ЦЕЛЬ: Анализ имеющейся иностранной и отечественной литературы для определения роли ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими препаратами (РФП) в комплексной лучевой диагностике МРЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Проведен поиск научных публикаций и клинических рекомендаций в информационно-аналитических системах PubMed, eLibrary за последние десять лет, посвященных диагностике МРЩЖ, в том числе ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторДОФА, ¹⁸F-ФДГ, ⁶⁸Ga-ДОТА пептидами и др. по ключевым словам «медуллярный рак щитовидной железы», «medullary thyroid carcinoma», «ПЭТ/КТ», «¹⁸F-L-дигидроксифенилаланин», «¹⁸F-ДОФА», «¹⁸F-DOPA», «⁶⁸Ga-ДОТА пептиды», «⁶⁸Ga-DOTA-peptides», «тераностика», «theranostics».

РЕЗУЛЬТАТЫ: Анализ публикаций продемонстрировал перспективы применения ПЭТ/КТ с различными РФП для диагностики рецидивных опухолей и распространенности процесса при биохимическом рецидиве МРЩЖ, а также возможности пептид-рецепторной радионуклидной терапии для лечения распространенных форм заболевания. Выбор РФП основан на результатах лабораторной диагностики и данных лучевых методов анатомической визуализации. ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ДОТА пептидами выполняется с целью прогнозирования эффективности пептид-рецепторной радионуклидной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПЭТ/КТ с различными РФП вносит значимый вклад в диагностику рецидивной опухоли, оценку распространенности опухолевого процесса и отбор пациентов на пептид-рецепторную радионуклидную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллярный рак щитовидной железы, ПЭТ/КТ, ¹⁸F-фторДОФА, ¹⁸F-ФДГ, ⁶⁸Ga-ДОТА пептиды, тераностика

*Для корреспонденции: Центр Никита Вячеславович, e-mail: ni.tse@mail.ru

Для цитирования: Центр Н.В., Эртман А.Э., Рыжкова Д.В. ПЭТ/КТ с различными радиофармапрепаратами в диагностике медуллярного рака щитовидной железы: обзор // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 31–41, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-31-41>.

PET/CT WITH VARIOUS RADIOPHARMACEUTICALS IN THE COMPLEX DIAGNOSIS OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA: A REVIEW

Nikita V. Tsent^{ID*}, Alexander E. Ertman^{ID}, Daria V. Ryzhkova^{ID}

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Medullary carcinoma is a rare malignant neuroendocrine tumor of the thyroid gland. Medullary thyroid carcinoma (MTC) has no specific clinical symptoms. Due to the absence of specific symptoms, the disease is usually diagnosed at the stage of metastatic lesions of regional lymph nodes, and sometimes, internal organs. The five- and ten-year survival after detection of distant metastases is 25% and 10%, respectively.

OBJECTIVE: To analyze the available foreign and domestic literature to determine the role of PET/CT with various radiopharmaceuticals in the complex radiological diagnosis of MTC.

MATERIALS AND METHODS: A search was made for scientific publications and clinical recommendations in the information and analytical systems PubMed, eLibrary over the past ten years, dedicated to the diagnosis of MTC, including PET/CT with

^{18}F -DOPA, ^{18}F -FDG, ^{68}Ga -DOTA peptides, etc. by keywords «medullary thyroid cancer», «medullary thyroid carcinoma», «PET/CT», « ^{18}F -L-dihydroxyphenylalanine», « ^{18}F -DOPA», « ^{18}F -DOPA», « ^{68}Ga -DOTA peptides», « ^{68}Ga -DOTA-peptides», «theranostics», «theranostics».

RESULTS: The analysis of publications demonstrated the prospects for the use of PET/CT with various radiopharmaceuticals for the diagnosis of recurrent tumors and the prevalence of the process in biochemical recurrence of MTC, as well as the possibility of peptide-receptor radionuclide therapy for the treatment of advanced forms of the disease. The choice of radiopharmaceuticals is based on the results of laboratory diagnostics and conventional methods of anatomical imaging. PET/CT with ^{68}Ga -DOTA peptides is performed to predict the effectiveness of peptide-receptor radionuclide therapy.

CONCLUSION: PET/CT with various radiopharmaceuticals makes a significant contribution to the diagnosis of recurrent tumors, assessment of the prevalence of the tumor process and selection of patients for peptide-receptor radionuclide therapy.

KEYWORDS: medullary thyroid carcinoma, PET/CT, ^{18}F -L-dihydroxyphenylalanine, ^{18}F -DOPA, ^{18}F -FDG, ^{68}Ga -DOTA peptides, theranostics

*For correspondence: Nikita V. Tsentr, e-mail: ni.tse@mail.ru

For citation: Tsentr N.V., Ertman A.E., Ryzhkova D.V. PET/CT with various radiopharmaceuticals in the complex diagnosis of medullary thyroid carcinoma: a review // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 31–41, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-31-41>.

Введение. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу гетерогенных опухолей различной локализации, но сходных по происхождению и цитологическим характеристикам [1–3]. Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — редкая злокачественная нейроэндокринная опухоль, происходящая из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы. Медулярный рак щитовидной железы характеризуется высокой продукцией кальцитонина, многообразием клинической картины с высоким потенциалом к метастазированию и местному прогрессированию, а также вариабельностью форм течения — от индолентных до крайне агрессивных [1].

Медулярный рак щитовидной железы составляет 4–6% всех случаев рака щитовидной железы, при этом у 20–25% пациентов заболевание диагностируется в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2а и 2б типов, в остальных случаях заболевание возникает спорадически. В рамках синдромов МЭН 2 типа возникновение МРЩЖ ассоциировано с мутацией RET-протоонкогена (10q11.2) и характеризуется практически 100% пенетрантностью. При спорадическом МРЩЖ RET-мутация определяется в 40–60% случаев [1, 4].

Согласно данным литературы на момент установления диагноза МРЩЖ у 50–75% пациентов уже определяются регионарные метастазы опухоли, а в 7–23% случаев — отдаленные метастазы [4, 5]. Пяти- и десятилетняя выживаемость после обнаружения отдаленных метастазов составляет 25% и 10% соответственно [5].

Цель. Анализ имеющейся иностранной и отечественной литературы для определения роли ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими препаратами (РФП) в комплексной лучевой диагностике МРЩЖ.

Материалы и методы. Проведен поиск научных публикаций и клинических рекомендаций в инфор-

мационно-аналитических системах PubMed, elibrary за последние десять лет, посвященных диагностике МРЩЖ, в том числе ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА, ^{18}F -ФДГ, ^{68}Ga -ДОТА пептидами и др. по ключевым словам «медулярный рак щитовидной железы», «medullary thyroid carcinoma», «ПЭТ/КТ», « ^{18}F -L-дигидроксифенилаланин», « ^{18}F -ДОФА», « ^{18}F -DOPA», « ^{68}Ga -ДОТА пептиды», « ^{68}Ga -DOTA-peptides», «тераностика», «theranostics».

Результаты. Медулярный рак щитовидной железы не имеет характерной клинической картины. Типичным симптомом заболевания является узловое образование щитовидной железы. При больших размерах узлов могут появиться симптомы, обусловленные сдавлением или прорастанием опухоли в окружающие ткани, такие как дисфагия, нарушение фонации и др. У трети пациентов наблюдается секреторная и/или гиперкинетическая диарея, обусловленная гиперпродукцией кальцитонина опухолевыми клетками. У некоторых пациентов встречаются симптомы гиперкортицизма, так как наряду с продукцией кальцитонина опухолевые клетки медулярной карциномы способны синтезировать адренокортикотропный (АКТГ) или кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). Ввиду неспецифической симптоматики спорадические формы МРЩЖ диагностируются поздно, когда уже, как правило, выявляется метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Первичная диагностика МРЩЖ в рамках синдрома МЭН2 несколько «упрощается» в связи с наличием у пациента клинических проявлений феохромоцитомы и/или гиперпаратиреоза, а также наследственным анамнезом [4, 6].

Оценка кальцитонина и ракового эмбрионального антигена. Кальцитонин представляет собой полипептидный гормон из 32 аминокислот, который главным образом вырабатывается парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Кроме того,

синтез кальцитонина может наблюдаться в клетках APUD-системы легких, тонкой кишки, тимуса, печени, паращитовидных желез. Кальцитонин образуется из более крупного прогормона — прокальцитонина.

Наиболее частый лабораторный признак МРЩЖ — это повышение уровня базального кальцитонина у пациентов подозрением на спорадический МРЩЖ или медуллярную карциному в рамках МЭН 2. Повышение базального кальцитонина у таких пациентов до уровней <100 пг/мл позволяет заподозрить МРЩЖ; >100 пг/мл — достоверно установить диагноз; >500 пг/мл — предположить метастатическое распространение опухоли. Известно также о положительной корреляции уровня базального кальцитонина и размеров первичной опухоли [7]. Отмечается прогностическая значимость высокого содержания базального кальцитонина в оценке риска послеоперационного рецидива МРЩЖ. В исследовании Н. Park и соавт. доказана значимость повышения уровня предоперационного базального кальцитонина более 309 пг/мл как независимого предиктора рецидива заболевания [8]. Несмотря на более значимую в сравнении с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТИАБ) диагностическую ценность, необходимость рутинного определения уровня базального кальцитонина у пациентов с узловатой патологией щитовидной железы для ранней диагностики МРЩЖ остается предметом дискуссии [9]. Полезен анализ уровней базального кальцитонина в сочетании с кальцитонином, стимулированным пентагастрином или кальцием: повышение обоих показателей выше 100 пг/мл подозрительно в отношении МРЩЖ и более специфично при 3–4-кратном увеличении концентрации кальцитонина на фоне стимуляции [10].

Высокая концентрация прокальцитонина в плазме крови не имеет самостоятельного значения в первичной диагностике МРЩЖ, однако доказана его отрицательная прогностическая ценность для пациентов с гиперкальцитонинемией менее 100 пг/мл [11].

В послеоперационном периоде уровень базального кальцитонина позволяет проводить мониторинг персистирующей опухоли или диагностировать ее рецидив. Пациенты с неопределяемым или нормальным уровнем базального кальцитонина (<10 пг/мл) в послеоперационном периоде находятся в состоянии биохимической ремиссии. Стойкое повышение уровня базального кальцитонина (>10 пг/мл) может свидетельствовать о наличии резидуальной опухолевой ткани, местного рецидива или регионарных и отдаленных метастазов, причем при повышении показателя более 150 пг/мл часто диагностируются отдаленные метастазы МРЩЖ.

Определение уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови у пациентов в послеоперационном периоде также играет важную роль в диагностике рецидива опухоли. Высокий уровень РЭА в сочетании с умеренными цифрами кальцитонина характерен для дедифференцировки кле-

ток МРЩЖ и более агрессивного течения заболевания [7].

Скрининг RET-мутаций. Скрининг на наличие мутаций RET-протоонкогена рекомендован всем пациентам с отягощенным наследственным анамнезом по МРЩЖ или МЭН 2-го типа. Следует проводить скрининг и у пациентов со спорадическим МРЩЖ, так как в 6–10% случаев он также ассоциирован с RET-мутацией. Определение локализации мутантного гена позволит дать прогноз заболевания: мутации RET M918T ассоциированы с более агрессивным течением и высочайшим риском возникновения МРЩЖ; RET A883F и C634F/G/R/S/W/Y — с высоким риском развития МРЩЖ, остальные точки мутации — с умеренным риском [6].

Ультразвуковое исследование в сочетании с тонкоигольной биопсией узла щитовидной железы. Ультразвуковое исследование является основным методом для поиска и динамического наблюдения узлов щитовидной железы. Однако с учетом низкой специфичности метода и оператор-зависимости роль УЗИ шеи в рамках диагностики МРЩЖ ограничивается оценкой риска злокачественности обнаруженных узлов, поиском локорегионарных метастазов, определением показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ). Для определения риска злокачественности и показаний к ТИАБ предлагается использовать систему EU-TIRADS, которая представлена в табл. 1 [12].

Дальнейшая оценка полученного биоптата производится морфологом по системе Bethesda, которая позволяет предположить степень злокачественности узловатого образования щитовидной железы (табл. 2) [13].

ТИАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия. Чувствительность ТИАБ в выявлении МРЩЖ вариабельна и по данным различных литературных источников составляет 30–89% [14–16]. Причинами ложноотрицательных результатов ТИАБ являются высокое сходство цитологической картины МРЩЖ с дифференцированными и анапластической карциномами, отсутствие повсеместной доступности наборов для анализа смывов с биопсийной иглы на кальцитонин. При устранении вышеуказанных причин чувствительность и специфичность ТИАБ под контролем УЗИ повышается практически до 100% [10, 14–16].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Проведение томографических исследований в рамках первичной диагностики МРЩЖ в большинстве случаев не требуется. Компьютерная томография (КТ) не играет важной роли в диагностике первичной опухоли, проявляя меньшую чувствительность (61,6% против 75,3%) и специфичность (82,8% против 93,1%), чем УЗИ экспертного уровня [17]. КТ-признаки МРЩЖ неспецифичны, первичная опухоль, как правило, представляет собой гиподенсные по отношению

Таблица 1

Определение риска злокачественности узлового образования и показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии [12]

Table 1

The risk of nodular malignancy and indications for fine-needle aspiration [12]

Категория по EU-TIRADS	Риск малигнизации	Показания к выполнению ТИАБ (ЕТА)	Показания к выполнению ТИАБ (Ассоциация онкологов РФ)
EU-TIRADS 1	Отсутствие узлов	Нет субстрата	Нет субстрата
EU-TIRADS 2	Отсутствие риска (близок к 0%)	ТИАБ возможна для облегчения симптомов компрессии	ТИАБ возможна для облегчения симптомов компрессии
EU-TIRADS 3	Низкий риск (2–4%)	ТИАБ при размере узлов >20 мм	ТИАБ при размере узлов >10 мм; ТИАБ при размере узлов <10 мм у пациентов в группе риска или с уже имеющимися признаками агрессивного течения, у пациентов моложе 20 лет
EU-TIRADS 4	Промежуточный риск (6–17%)	ТИАБ при размере узлов >15 мм	—
EU-TIRADS 5	Высокий риск (26–87%)	ТИАБ при размере узлов >10 мм	—

Примечание: ЕТА — Европейская тиреоидологическая ассоциация, ТИАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия.

Note: ETA — European Thyroid Association, TIAS — stands for fine-needle aspiration biopsy.

к ткани щитовидной железы солидные массы с редкими некрозами, обычно демонстрирующие плотную, неравномерную, грубую кальцификацию. При внутривенном контрастировании опухолевые массы характеризуются слабым неравномерным накоплением рентгеноконтрастного вещества или не накапливают его вовсе [18, 19].

Для поиска костных метастазов возможно применение остеосцинтиграфии. В послеоперационном мониторинге данные методики позволяют проводить оценку проведенного лечения [6, 18, 20].

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией. Позитронная эмиссионная томогра-

Таблица 2

Система Bethesda по оценке цитологии щитовидной железы, полученной методом тонкоигольной аспирационной биопсии [13]

Table 2

The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [13]

Bethesda	Категория	Вероятность злокачественности
I	Неинформативная или недиагностическая пункция	—
II	Доброкачественные изменения	0–3%
III	Атипия неопределенной значимости (AUS) или фолликулярное поражение неопределенной значимости (FLUS)	5–15%
IV	Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию	15–30%
V	Подозрение на злокачественную опухоль	60–75%

Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в предоперационном периоде ограничивается оценкой распространенности процесса. Пациентам с обширным опухолевым процессом, уровнем кальцитонина свыше 500 пг/мл и/или с признаками отдаленных метастазов рекомендуется проведение КТ шеи и грудной клетки с контрастным усилением, а также КТ исследование печени с трехфазным контрастированием или МРТ печени [6].

Метастазы медуллярного рака щитовидной железы в печень характеризуются высокой васкуляризацией, как и при большинстве других НЭО, поэтому интенсивно накапливают рентгеноконтрастное вещество в артериальную фазу с замедленным вымыванием в портальную фазу [18, 20].

Костные метастазы МРЩЖ могут быть остеобластическими, остеолитическими и смешанными.

ПЭТ) — технология радионуклидной визуализации, основанная в 60-х годах прошлого столетия, с 80-х годов стала доступной для клинической медицины. Начало XXI века было ознаменовано широким внедрением в клиническую практику гибридных сканеров — совмещенных систем для позитронной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ). Радиофармацевтические препараты (РФП), меченные позитрон-излучающими изотопами, являются субстратами биохимических реакций клеток живого организма или их синтетическими аналогами, нейротрансмиттерами, лигандами к клеточным рецепторам. Оценка пространственного распределения РФП в организме пациентов с помощью ПЭТ/КТ позволяет не только диагностировать опухолевой процесс, но и оценить биологические свойства опухоли, такие как интенсивность

гликолиза, трансмембранного транспорта аминокислот, степень экспрессии рецепторов на поверхностной мембране опухолевых клеток. Для диагностики МРЩЖ могут использоваться различные РФП, однако наибольшей информативностью обладает ПЭТ/КТ с ^{18}F -L-дигидроксифенилаланином (^{18}F -фторДОФА).

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА. Радиофармацевтический препарат ^{18}F -L-дигидроксифенилаланин (^{18}F -фторДОФА) представляет собой синтетический аналог предшественника норадреналина — аминокислоты L-дигидроксифенилаланина (L-ДОФА), меченной изотопом ^{18}F . Подобно своему биологическому аналогу, ^{18}F -фторДОФА транспортируется в опухолевую клетку трансмембранным переносчиком аминокислот L-типа с последующим метаболическим превращением ^{18}F -фторДОФА в ^{18}F -фтордопамин под действием L-аминокислотной декарбоксилазы. В свою очередь, ^{18}F -фтордопамин депонируется в секреторных гранулах опухолевых клеток [21, 22].

Основным показанием для выполнения ПЭТ-КТ с ^{18}F -фторДОФА при МРЩЖ является поиск рецидивной опухоли у пациентов с биохимическим рецидивом. Чувствительность в определении местного рецидива и отдаленного метастазирования для ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА, согласно накопленному мировому опыту, составляет более 70% [23–25].

Стандартный протокол ПЭТ/КТ исследования с ^{18}F -фторДОФА включает в себя сканирование в режиме «все тело», которое начинают через 45–60 мин после внутривенного введения 300 МБк РФП [3, 26, 27]. В исследовании S. Taralli и соавт. предложены дополнительные временные интервалы сканирования: ультрараннее сканирование (через 2–5 мин после инъекции РФП) и раннее сканирование (через 5–10 минуты после инъекции РФП). При этом, значимого различия по показателю чувствительности метода между ультраранным, ранним и поздним сканированием (через 40–45 мин после инъекции РФП) в исследовании обнаружено не было. Ряд авторов указывают на необходимость пересмотра рекомендуемых стандартных протоколов ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА ввиду того, что накопление РФП в опухолевой ткани при отсроченном сканировании снижается на 40% по сравнению с ранним сканированием [25, 27, 28].

При выборе РФП для ПЭТ/КТ следует обращать внимание на лабораторные признаки, характерные для персистирующего МРЩЖ или биохимического рецидива заболевания. В исследовании A. R. Romero-Lluch и соавт. отмечена прямая зависимость между значениями базального кальцитонина и чувствительностью ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА и ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Авторами продемонстрирована более высокая чувствительность метода при уровне базального кальцитонина выше 150 пг/мл, чем при уровне ниже 150 пг/мл

(90,9% vs 28,6 для ^{18}F -фторДОФА и 72,7% vs 14,3% для ^{18}F -ФДГ соответственно). Кроме того, в исследование было указано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА обладает большей чувствительностью в диагностике рецидивирующего МРЩЖ, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (90,9% vs 72,7%) [29].

На рис. 1 представлены результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА и ^{18}F -ФДГ пациента после тиреоидэктомии с биохимическим рецидивом МРЩЖ: кальцитонин = 596 пмоль/л; РЭА = 84 нг/мл, демонстрирующие множественное метастатическое поражение печени с ^{18}F -фторДОФА-позитивными метастазами. При этом наблюдаются ПЭТ признаки дедифференцировки метастаза в четвертом сегменте печени в виде гиперфиксации в нем ^{18}F -ФДГ. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА и ^{18}F -ФДГ выполнены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова».

В исследовании F. Caobelli и соавт. доказана высокая прогностическая значимость ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА, у пациентов с МРЩЖ, при этом отмечен неблагоприятный прогноз по показателям безрецидивная выживаемость (отношение рисков 8,37, $p=0,016$) и онкоспецифическая выживаемость (отношение рисков 5,16, $p=0,0023$), по сравнению с пациентами с ПЭТ-негативной картиной [30].

Как было показано в исследованиях последних лет, ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА обладает высокой чувствительностью в диагностике регионарных и отдаленных метастазов МРЩЖ [23, 27, 29–31]. В сравнительных исследованиях информативности по чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА превосходит другие методы медицинской визуализации, особенно в случаях высокодифференцированного МРЩЖ с длительным периодом удвоения РЭА [23].

Обнаружение метастазов в регионарные лимфатические узлы на дооперационном этапе является важным предиктором рецидива МРЩЖ [32]. В исследовании S. Rasul и соавт. предложена оценка распространенности опухолевого процесса с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА перед хирургическим лечением. Авторами продемонстрирована более высокая чувствительность ПЭТ/КТ в определении регионарных метастазов по сравнению с ультразвуковым исследованием шеи (63% и 42% соответственно).

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Укорочение периода удвоения концентраций кальцитонина и РЭА до 24 месяцев и меньше свидетельствует о дедифференцировке опухоли и повышении ее злокачественного потенциала [29, 31, 33–35]. Включение в план обследования пациентов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволит оценить дальнейший прогноз течения заболевания: появление ^{18}F -ФДГ-позитивных очагов ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [31, 33].

^{18}F -фтордезоксиглюкоза является синтетическим аналогом глюкозы, в котором одна из гидроксильных групп заменена на атом ^{18}F . ^{18}F -ФДГ попадает в клетку под действием глюкозотранспортных бел-

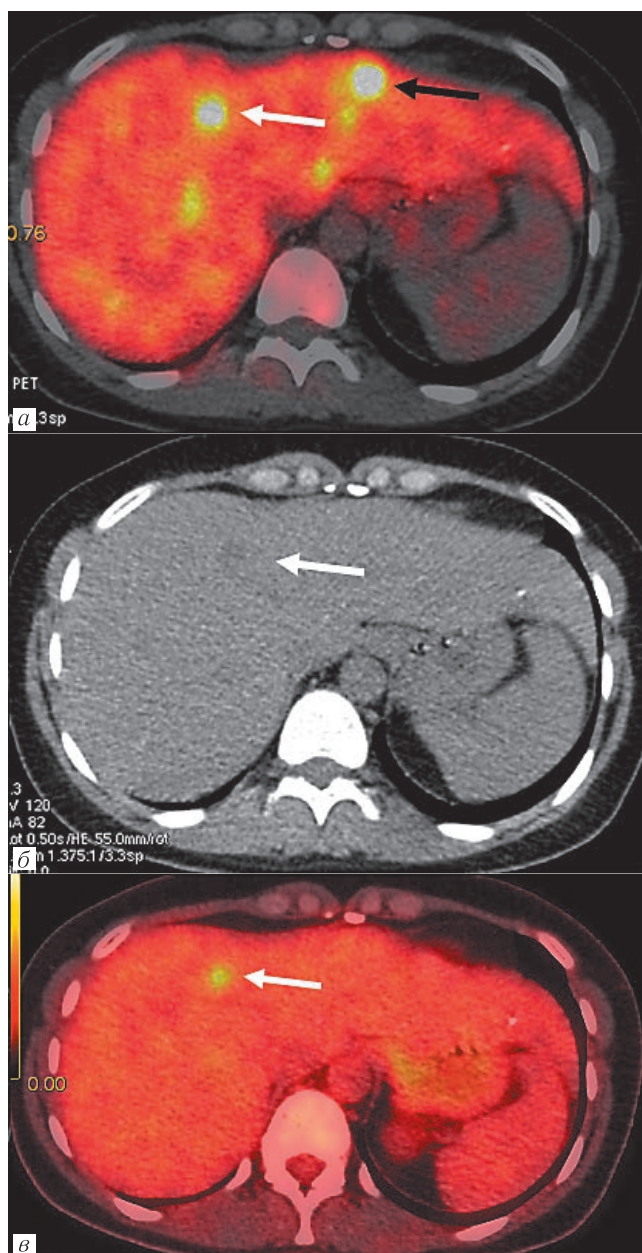


Рис. 1. Результаты ПЭТ/КТ у пациента с МРЦЖ, срезы в аксиальной плоскости: *а* — ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА; *б* — нативное КТ-изображение; *в* — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Белой стрелкой обозначено ^{18}F -фторДОФА позитивное образование, гиподенсное по отношению к ткани печени на нативных КТ-изображениях, характеризующееся гиперфиксацией ^{18}F -ФДГ. Черной стрелкой обозначен ^{18}F -фторДОФА позитивный очаг без гиперфиксации ^{18}F -ФДГ

Fig. 1. Results of PET/CT in a patient with MTC, sections in the axial plane: *a* — ^{18}F -DOPA PET/CT; *b* — native CT image; *c* — ^{18}F -FDG PET/CT. The white arrow indicates a ^{18}F -DOPA positive mass, hypodense to liver tissue on native CT images, characterized by ^{18}F -FDG hyperaccumulation. The black arrow indicates a ^{18}F -DOPA positive lesion without uptake of ^{18}F -FDG

ков 1 и 3 типов (GLUT1, GLUT3), где подвергается внутриклеточному фосфорилированию под воздействием фермента гексокиназы с образованием молекулы ^{18}F -ФДГ-6-фосфата. В отличие от своего

биологического аналога, ^{18}F -ФДГ-6-фосфат не является субстратом для следующего фермента гликолитического каскада глюкозо-6-фосфат изомеразы, а следовательно ^{18}F -ФДГ-6-фосфат не подвергается дальнейшим метаболическим превращениям и остается в цитоплазме опухолевой клетки. При этом уровень накопления РФП отражает интенсивность анаэробного гликолиза. Высокий захват ^{18}F -ФДГ клетками большинства опухолей связан с эффектом Варбурга, а именно их склонностью к получению энергии АТФ преимущественно за счет активации гликолиза с окислением глюкозы до молочной кислоты [26, 36]. Тем не менее высоко дифференцированные НЭО G1–2, в том числе МРЦЖ, характеризуются низкой гликолитической активностью, следовательно, низким накоплением ^{18}F -ФДГ. И все же применение ^{18}F -ФДГ оправдано при низкодифференцированном МРЦЖ и наличии ^{18}F -фторДОФА-негативных очагов. Метастазы низкодифференцированного МРЦЖ характеризуются патологической гиперфиксацией ^{18}F -ФДГ, что обусловлено высокой гликолитической активностью опухоли и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [3, 24, 37]. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рецидива МРЦЖ составляет 47–93% и находится в прямой зависимости от концентрации РЭА и кальцитонина.

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами. Большинство НЭО экспрессирует на поверхностной мембране опухолевых клеток соматостатиновые рецепторы (ССР), при этом плотность ССР находится в прямой зависимости от степени дифференцировки опухоли. Данный факт открывает возможности для создания РФП на основе лигандов к ССР [37–39]. Наиболее широко внедренными в клиническую практику РФП из группы ^{68}Ga -ДОТА пептидов являются ^{68}Ga -ДОТА-Phe1-Tyr3-Octreotide (^{68}Ga -DOTATOC), ^{68}Ga -ДОТА-Nal3-Octreotide (^{68}Ga -DOTANOC) и ^{68}Ga -ДОТА-Tyr3-Octreotate (^{68}Ga -DOTATATE). Все они характеризуются высоким сродством к ССР, различаясь по профилю аффинности в зависимости от типа рецептора (табл. 3). Как показано в табл. 3, большинство НЭО экспрессируют ССР 2 типа [24, 26].

К достоинствам ^{68}Ga -ДОТА пептидов относится низкий уровень накопления РФП в нетаргетных зонах, интенсивная и длительная фиксация на опухолевых клетках, высокое соотношение опухоль/фон [37, 38].

На рис. 2 представлены результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА и ^{18}F -ФДГ пациента после тиреоидэктомии с биохимическим рецидивом МРЦЖ, демонстрирующие множественное метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов и костей. Наблюдается гиперфиксация ^{18}F -ФДГ и ^{68}Ga -ДОТА-TATE в костных метастазах и метастазах во внутригрудные лимфатические узлы, при этом на ПЭТ-изображении с ^{68}Ga -ДОТА-TATE дополнительно визуализируется метастаз в левой лонной

кости и латеральных отделах тела пятого поясничного позвонка. Пациент был направлен на пептид-рецепторную радионуклидную терапию с учетом высокого накопления ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ в метастазах опухоли. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ и ^{18}F -ФДГ выполнены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова».

ДОТА пептидами по сравнению со стандартным КТ-исследованием: при обследовании 23 пациентов с подозрением на прогрессирование МРЩЖ в 39,1% случаев были обнаружены дополнительные находки на ПЭТ/КТ, при этом из 73 обнаруженных очагов 27 (37%) были обнаружены только при помощи ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами. Также

Профили аффинности различных типов соматостатиновых рецепторов [24]

Таблица 3

Table 3

Affinity profiles of various types of somatostatin receptors [24]

РФП	ССР 1 типа	ССР 2 типа	ССР 3 типа	ССР 4 типа	ССР 5 типа
^{68}Ga -DOTATOC	>10 000	$2,5\pm0,5$	613 ± 140	>1000	73 ± 21
^{68}Ga -DOTANOC	>10 000	$1,9\pm0,4$	$40,0\pm5,8$	260 ± 74	$7,2\pm1,6$
^{68}Ga -DOTATATE	>10 000	$0,2\pm0,004$	>1000	300 ± 140	377 ± 18

Примечание: указаны значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC50, нмоль/л). РФП — радиофармацевтический препарат; ССР — соматостатиновые рецепторы.

Note: the values of the concentration of half-maximal inhibition (IC50, nmol/l) are indicated. РФП — stands for radiopharmaceutical, ССР — stands for somatostatin receptor.

^{68}Ga -ДОТА пептиды в диагностике МРЩЖ применяются реже других РФП ввиду высокой вариабельности экспрессии ССР опухолевыми клетками. По данным литературы чувствительность метода варьирует в диапазоне 25–100% [40, 41].

по результатам данного исследования ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами привело к изменению тактики лечения у 16/23 (69,6%) пациентов [42]. По данным М. Tuncel и соавт. результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами изменяют тактику ведения

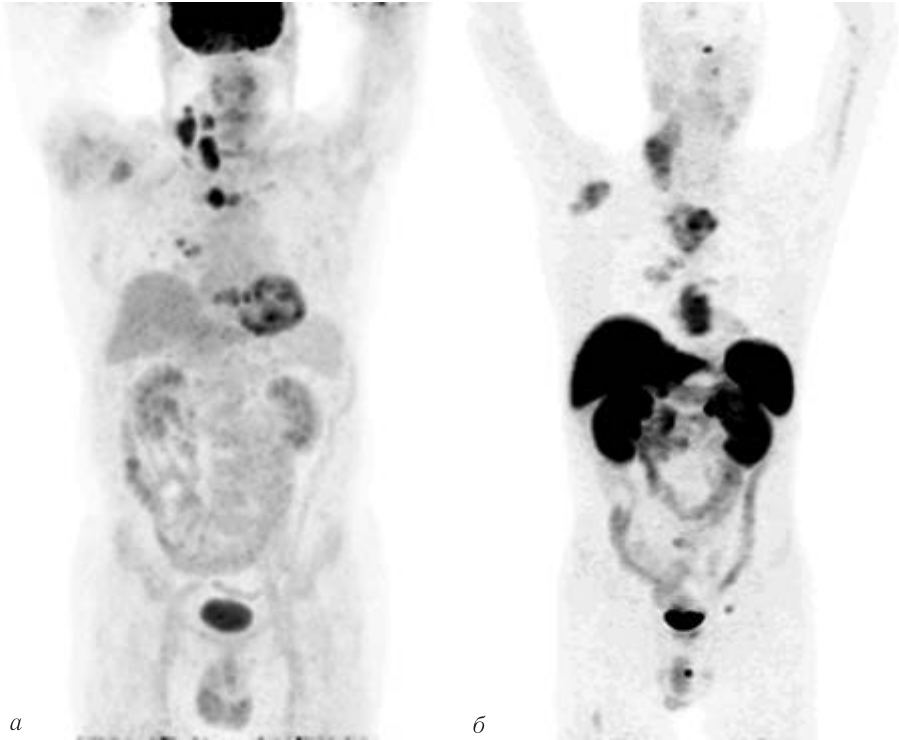


Рис. 2. Результаты ПЭТ/КТ у пациента с МРЩЖ, изображения МИР: *а* — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (МИР); *б* — ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ (МИР). Наблюдается гиперфиксация ^{18}F -ФДГ и ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ в костных метастазах и метастазах во внутригрудные лимфатические узлы

Fig. 2. PET/CT findings in a patient with MTC, MIP images: *a* — ^{18}F -FDG PET/CT (MIP); *b* — ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT (MIP). High uptake of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTA-TATE is observed in bone metastases and metastases to intrathoracic lymph nodes

В исследовании S. E. Serfling и соавт. определена более высокая информативность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -пациентов в 34% случаев, так как гиперэкспрессия ССР на поверхности опухолевых клеток определяет

возможность тераностического подхода в стратегии ведения пациентов с МРЩЖ и применения пептид-рецепторной радионуклидной терапии [43].

Тераностика — это область медицины, сочетающая в себе радионуклидную диагностику и радионуклидную терапию путем использования одной химической молекулы, но различных радиоизотопов для диагностики и лечения злокачественных опухолей. Для диагностики и лечения создаются тераностические пары диагностического и терапевтического РФП. Преимуществом этих тераностических пар является одинаковое биораспределение и селективность к биологическим мишеням, что позволяет избежать несоответствия, которое может возникнуть при использовании разных агентов для диагностики и лечения. В последние годы одними из наиболее широко используемых тераностических агентов стали меченные лиганды к ССР.

Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) представляет собой таргетную молекулярную лучевую терапию, основанную на системном введении меченного радиоизотопом пептида, обладающего высокой аффинностью к рецепторам опухолевой клетки. В аспекте неоперабельных и/или метастатических НЭО имеется мировой опыт успешного применения ПРРТ с использованием меченных бета-эмиттерами агонистов соматостатиновых рецепторов — ^{90}Y -DOTATOC, ^{177}Lu -DOTATATE [44].

В аспекте тераностики медуллярного рака щитовидной железы имеется достаточно небольшое количество исследований с малыми группами наблюдения. Например, A. Salavati и соавт. сообщают о достижении стабилизации заболевания у 17/28 пациентов (60,7%), и частичного ответа у 5/28 пациентов (17,7%) с МРЩЖ после проведенного комбинированного лечения (первичного хирургического в сочетании с химиотерапией или лучевой терапией), при применении ПРРТ меченными ^{90}Y -DOTATATE и ^{177}Lu -DOTATATE [45]. Исследование H. Dadgar и соавт. демонстрирует достижение частичного ответа у 2/6 пациентов и стабилизации заболевания у 2/6 пациентов с МРЩЖ на фоне терапии ПРРТ ^{177}Lu -DOTATATE, при этом медиана общей выживаемости составила 19 мес [46]. В исследовании R. V. Parghane и соавт., включающем 43 пациента с медуллярной карциномой, отмечена эффективность и безопасность ^{177}Lu -DOTATATE у пациентов с метастатическим МРЩЖ [47].

Обобщенный анализ накопленного мирового опыта ПРРТ при МРЩЖ продемонстрирован в работе E. Grossrubatscher и соавт. [48]. В статье отмечено достижение полного или частичного ответа, а также стабилизации заболевания в 62,4% случаев после ПРРТ, при этом у 54,7% достигается именно стабилизация процесса [48]. Как и для большинства НЭО других локализаций, сохраняется возможность радиосенсибилизации капецитабином,

что повышает частоту благоприятных результатов терапии до 86% [49].

При резистентности к терапии бета-излучателями альтернативой в тераностике НЭО может стать ПРРТ с использованием ССР, меченных альфа-эмиттерами. Из-за высокого линейного переноса энергии альфа-эмиттеры обладают более высокой радиотоксичностью для опухолевых клеток благодаря более высокой вероятности разрушения молекул ДНК. В то же время короткий пробег альфа-частицы (<100 мкм) позволяет проводить селективную абляцию с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей [50]. Имеющиеся публикации в отношении эффективности применения альфа-ПРРТ демонстрируют превосходство последней над терапией препаратами, меченными бета-эмиттерами, однако представлены в основном доклиническими исследованиями и клиническими исследованиями на ранних этапах [50, 51].

Перспективные радиофармацевтические препараты. В настоящее время наблюдается тенденция к поиску альтернативных РФП для диагностики и стадирования НЭО. Перспективным направлением считается разработка тераностических пар на основе антагонистов к соматостатиновым рецепторам. Радиофармацевтические препараты этой группы проявляют сродство к большему количеству сайтов связывания и, в отличие от препаратов-агонистов, не вызывают интернализацию рецепторов. Перспективными тераностическими парами этой группы препаратов являются ^{68}Ga -DOTA-JR11/ ^{177}Lu -DOTA-JR11, ^{68}Ga -NODAGA-JR11/ ^{177}Lu -DOTA-JR11, а также ^{68}Ga -DOTA/NODAGA-LM317/ ^{177}Lu -DOTA-LM3 [52, 53].

Также представляются перспективными РФП на основе лигандов к ССР, меченные альтернативными изотопами — ^{18}F -фтор и ^{64}Cu -медь ([^{18}F]F-AlF-NOTA-octreotide, [^{18}F]F-SiFAlin-TATE, [^{64}Cu]Cu-SARTATE); меченных антагонистов соматостатиновых рецепторов ([^{68}Ga] Ga-OPS202 (NODAGA-JR11)); агонистов рецепторов глюкагон-подобного пептида-1 (Ga-NOTA-MAL-Cys39-exendin-4); C-X-C хемокиновых рецепторов 4-го типа ([^{68}Ga]Ga-CXCR4). Кроме того, имеются ограниченные данные о возможности таргетной радионуклидной терапии МРЩЖ, нацеленной на рецепторы холецистокинина 2/гастрина [52].

Особый интерес представляет возможность использования уже известных меченных соединений, которые применяются в радионуклидной диагностике других патологических состояний, например ^{68}Ga -ПСМА или ^{68}Ga -FAPi. Тем не менее их эффективность в диагностике МРЩЖ требует изучения [37, 38, 54].

Заключение. Совмещенная позитронная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография применяется, как правило, в рамках послеоперационного наблюдения пациентов с МРЩЖ. Процедура

ПЭТ/КТ рекомендуется пациентам при подозрении на биохимический рецидив МРЩЖ с целью поиска рецидивной опухоли и оценки распространенности метастатического процесса. При выборе РФП рекомендуется обращать внимание на результаты лабораторной диагностики, методов анатомической визуализации и клинической картины. В большинстве случаев РФП первой линии является ^{18}F -фторДОФА. ^{18}F -фтордезоксиглюкоза обладает меньшей чувстви-

тельностью ввиду низкой гликолитической активности в высокодифференцированных клетках МРЩЖ. Тем не менее при низкодифференцированном МРЩЖ и подозрении на дедифференцировку метастазов опухоли, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выходит на первый план. Диагностическая эффективность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами весьма вариабельна и, как правило, исследование выполняется с целью отбора пациентов на пептид-рецепторную радионуклидную терапию.

Сведения об авторах:

Центр Никита Вячеславович — клинический ординатор кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: ni.tse@mail.ru; ORCID 0000-0002-7344-1726;

Эртман Александр Энгельсович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, e-mail: ertman_ae@almazovcentre.ru;

Рыжкова Дарья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: d_ryjkova@mail.ru; ORCID 0000-0002-7086-9153.

Information about the authors:

Nikita V. Tsentr — resident of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with the clinic of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Center, 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, d. 2; e-mail: ni.tse@mail.ru; ORCID 0000-0002-7344-1726;

Alexander E. Ertman — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the clinic of the Institute of Medical Education of the National Medical Research Center named after V. A. Almazov, Ministry of Health of Russia; 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, 2, e-mail: ertman_ae@almazovcentre.ru;

Daria V. Ryzhkova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with a clinic of the Institute of Medical Education, Chief Researcher of the Research Department of Nuclear Medicine and Theranostics of the Almazov National Medical Research Center, 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, d. 2; e-mail: d_ryjkova@mail.ru; ORCID 0000-0002-7086-9153.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — Д. В. Рыжкова; сбор и математический анализ данных — Н. В. Центр, А. Э. Эртман; подготовка рукописи — Н. В. Центр, А. Э. Эртман, Д. В. Рыжкова.

Author contribution. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution aided in the concept and plan of the study — DVR; provided collection and mathematical analysis of data — NVTs, AEE; preparation of the manuscript — NVTs, AEE, DVR.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Поступила/Received: 19.01.2023.

Принята к печати/Accepted: 24.05.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

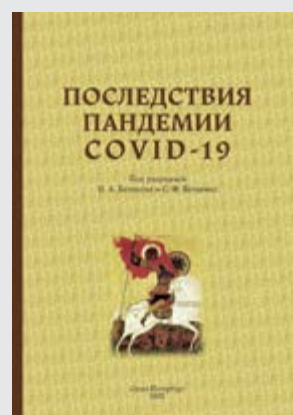
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кондратович В.А., Жуковец А.Г., Леонова Т.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и прогноз клинического течения медуллярного рака щитовидной железы // *Онкологический журнал*. 2021. Т. 15, № 2. С. 13–18. [Kondratovich V.A., Zhukovets A.G., Leonova T.A. Clinical and epidemiological characteristics and prognosis of the course of medullary thyroid cancer. *Oncology journal*, 2021, Vol. 15, No. 2, pp. 13–18 (In Russ.).]
2. Кузьминов А.Е., Полозкова С.А., Орел Н.Ф., Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли // *Эффективная фармакотерапия*. 2012. № 34. С. 44–48. [Kuz'minov A.E., Polozkova S.A., Orel N.F., Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors. *Effective pharmacotherapy*, 2012, No. 34, pp. 44–48 (In Russ.).]
3. Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей // *Сибирский онкологический журнал*. 2013. № 1 (6). С. 56–63. Ryzhkova D.V., Tikhonova D.N., Grineva E.N. Methods of nuclear medicine in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Siberian journal of oncology*, 2013, No. 1 (6), pp. 56–63 (In Russ.).]
4. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В., Батороев Ю.К. Наследственный медуллярный рак щитовидной железы // *Поволжский онкологический вестник*. 2019. Т. 10, № 3. С. 33–39. [Pinskiy S.B., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V., Batoroev Yu.K. Hereditary medullary thyroid cancer. *Povolzhsky Oncological Bulletin*, 2019, Vol. 10, No. 3, pp. 33–39 (In Russ.).]
5. Schlumberger M., Bastholt L., Dralle H., Jarzab B., Pacini F., Smit J.W.A. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer // *European Thyroid Journal*. 2012. Vol. 1, No. 1. P. 5–14. <https://doi.org/10.1159/000336977>.
6. Kim M., Kim B.H. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma // *Endocrinology and Metabolism*. 2021. Vol. 36, No. 3. P. 514–524. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1082>.
7. Kiriakopoulos A., Giannakis P., Menenakos E. Calcitonin: current concepts and differential diagnosis // *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2022. Vol. 13. P. 204201882210993. <https://doi.org/10.1177/20420188221099344>.
8. Park H., Park S.Y., Park J., Choe J.H., Chung M.K., Woo S.-Y., Choi J.Y., Kim S.W., Chung J.H., Kim T.H. Prognostic Value of Preoperative Serum Calcitonin Levels for Predicting the Recurrence of Medullary Thyroid Carcinoma // *Frontiers in Endocrinology*. 2021. Vol. 12. P. 1–8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749973>.
9. Çalapkulu M., Sencar M.E., Hepsen S., Bostan H., Sakiz D., Ozturk Unsul I., Duger H., Kizilgul M., Ucan B., Taskin Turkmenoglu T., Ozbek M., Cakal E. The value of routine measurement of serum calcitonin on insufficient, indeterminate, and suspicious thyroid nodule cytology: The value of routine measurement of calcitonin // *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2021. Vol. 22. P. 118–123. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2021.5756>.
10. Станякина Е.Е., Романов И.С., Кондратьева Т.Т., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Ширяев С.В. Медуллярный рак щитовидной железы. К вопросу необходимости определения предоперационного базального уровня кальцитонина у пациентов с узловой патологией щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. 2019. Т. 12, № 4. С. 188–195. [Stanyakina E.E., Romanov I.S., Kondrat'eva T.T., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Shiryayev S.V. Medullary thyroid cancer. To the question of the need to determine the preoperative basal level of calcitonin in patients with nodular thyroid pathology. *Endocrine surgery*, 2019, Vol. 12, No. 4, pp. 188–195 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/serg10044>.
11. Rosario P.W., Mourão G.F. Diagnostic Utility of Procalcitonin for Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma in Patients with Nodular Disease and Mild or Moderate Hypercalcitoninemia // *Hormone and Metabolic Research*. 2022. Vol. 54, No. 04. P. 220–223. <https://doi.org/10.1055/a-1773-1127>.

12. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS // *European Thyroid Journal*. 2017. Vol. 6, No. 5. P. 225–237. <https://doi.org/10.1159/000478927>.
13. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology // *Thyroid*. 2017. Vol. 27, No. 11. P. 1341–1346. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>.
14. Малов А.А., Яркова Н.А., Акленко С.В., Улитина Е.П. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы подконтролем ультразвукового сканирования: ее использование и значение в клинической практике // *Медицинский альманах*. 2022. № 2 (71). С. 103–114. [Malov A.A., Yarkova N.A., Akulenko S.V., Ulitina E.P. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: its use and significance in clinical practice. *Medical Almanac*, 2022. No. 2 (71), pp. 103–114.
15. Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. 2013. № 3. С. 4–21. [Gazizova D.O., Bel'tseich D.G. Gazizova D.O., Beltseich D.G. A modern view on the problem of diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Endocrine surgery*, 2013, No. 3, pp. 4–21 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/serg201334-21>.
16. Liu Z., Zhou W., Han R., Zhou W., Zhang J., Li H., Wan Z., Jin Y., Shen L., Zhou Y., Wang S., Chen X., Ye L. Cytology versus calcitonin assay in fine-needle aspiration biopsy wash-out fluid (FNAB-CT) in diagnosis of medullary thyroid microcarcinoma // *Endocrine*. 2021. Vol. 74, No. 2. P. 340–348. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02759-1>.
17. Kaliszewski K., Ludwig M., Ludwig B., Mikula A., Greniuk M., Rudnicki J. Update on the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Cancer: What Has Changed in Recent Years? // *Cancers*. 2022. Vol. 14, No. 15. P. 1–24. <https://doi.org/10.3390/cancers14153643>.
18. Ganeshan D., Paulson E., Duran C., Cabanillas M.E., Busaidy N.L., Charnsangavej C. Current Update on Medullary Thyroid Carcinoma // *American Journal of Roentgenology*. 2013. Vol. 201, No. 6. P. W867–W876. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.10370>.
19. Wang L., Kou H., Chen W., Lu M., Zhou L., Zou C. The Diagnostic Value of Ultrasound in Medullary Thyroid Carcinoma: A Comparison With Computed Tomography // *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2020. Vol. 19. P. 1–6. <https://doi.org/10.1177/1533033820905832>.
20. Uhrig M., Delorme S. Bildgebung beim medullären Schilddrüsenkarzinom // *Der Radiologe*. 2019. Vol. 59, No. 11. P. 992–1001. <https://doi.org/10.1007/s00117-019-0575-9>.
21. Lindström P. Aromatic-L-amino-acid decarboxylase activity in mouse pancreatic islets // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects*. 1986. Vol. 884, No. 2. P. 276–281. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(86\)90174-1](https://doi.org/10.1016/0304-4165(86)90174-1).
22. De Lonlay P., Simon-Carre A., Ribeiro M.-J., Boddaert N., Giurgea I., Laborde K., Bellanné-Chantelot C., Verkarre V., Polak M., Rahier J., Syrota A., Seidenwurm D., Nihoul-Fekété C., Robert J.-J., Brunelle F., Jaubert F. Congenital Hyperinsulinism: Pancreatic [¹⁸F]Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanine (DOPA) Positron Emission Tomography and Immunohistochemistry Study of DOPA Decarboxylase and Insulin Secretion // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. Vol. 91, No. 3. P. 933–940. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1713>.
23. Archier A., Heimbürger C., Guerin C., Morange I., Palazzo F.F., Henry J.-F., Schneegans O., Mundler O., Abdullah A.E., Sebag F., Imperiale A., Taïeb D. ¹⁸F-DOPA PET/CT in the diagnosis and localization of persistent medullary thyroid carcinoma // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016. Vol. 43, No. 6. P. 1027–1033. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3227-y>.
24. Bozkurt M.F., Virgolini I., Balogova S., Beheshti M., Rubello D., Decristoforo C., Ambrosini V., Kjaer A., Delgado-Bolton R., Kunikowska J., Oyen W.J.G., Chiti A., Giammarile F., Fanti S. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017. Vol. 44, No. 9. P. 1588–1601. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3728-y>.
25. Santhanam P., Taïeb D. Role of ¹⁸F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology // *Clinical Endocrinology*. 2014. Vol. 81, No. 6. P. 789–798. <https://doi.org/10.1111/cen.12566>.
26. Radiopharmaceuticals: A Guide to PET/CT and PET/MRI / ed. Calabria F., Schillaci O. Cham: Springer International Publishing, 2020. ISBN: 978-3-030-27778-9.
27. Fargette C., Imperiale A., Taïeb D. Molecular imaging of endocrine neoplasms with emphasis on ¹⁸F-DOPA PET: a practical approach for well-tailored imaging protocols // *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022. Vol. 66, No. 2. P. 141–147. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.22.03450-1>.
28. Taralli S., Lorusso M., Capotosti A., Lanni V., Indovina L., Rufini V. Which Is the Optimal Scan Time of ¹⁸F-DOPA PET/CT in Patients With Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma?: Results From a Dynamic Acquisition Study // *Clinical Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 45, No. 3. P. e134–e140. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002925>.
29. Romero-Lluch A.R., Cuenca-Cuenca J.I., Guerrero-Vázquez R., Martínez-Ortega A.J., Tirado-Hospital J.L., Borrego-Dorado I., Navarro-González E. Diagnostic utility of PET/CT with ¹⁸F-DOPA and ¹⁸F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017. Vol. 44, No. 12. P. 2004–2013. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3759-4>.
30. Caobelli F., Chiaravallotti A., Evangelista L., Saladini G., Schillaci O., Vadrucchi M., Scalorbi F., Donner D., Alongi P., Young AIMN Working Group. Predictive and prognostic value of ¹⁸F-DOPA PET/CT in patients affected by recurrent medullary carcinoma of the thyroid // *Annals of Nuclear Medicine*. 2018. Vol. 32, No. 1. P. 7–15. <https://doi.org/10.1007/s12149-017-1213-0>.
31. Kauhaneen S., Schalin-Jäntti C., Seppänen M., Kajander S., Virtanen S., Schildt J., Lisinen I., Ahonen A., Heiskanen I., Väisänen M., Arola J., Korsoff P., Ebeling T., Sane T., Minn H., Välimäki M.J., Nuutila P. Complementary Roles of ¹⁸F-DOPA PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in Medullary Thyroid Cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. 2011. Vol. 52, No. 12. P. 1855–1863. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.094771>.
32. Rasul S., Hartenbach S., Rebhan K., Göllner A., Karanikas G., Mayerhoefer M., Mazal P., Hacker M., Hartenbach M. [¹⁸F]DOPA PET/CT in diagnosis and staging of primary medullary thyroid carcinoma prior to surgery // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018. Vol. 45, No. 12. P. 2159–2169. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4045-9>.
33. Verbeek H.H.G., Plukker J.T.M., Koopmans K.P., de Groot J.W.B., Hofstra R.M.W., Muller Kobold A.C., van der Horst-Schrivers A.N.A., Brouwers A.H., Links T.P. Clinical Relevance of ¹⁸F-FDG PET and ¹⁸F-DOPA PET in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma // *Journal of Nuclear Medicine*. 2012. Vol. 53, No. 12. P. 1863–1871. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105940>.
34. Saponjki J., Macut D., Saranovic D.S., Radovic B., Artiko V. Clinical relevance of ¹⁸F-FDG PET/CT in the postoperative follow-up of patients with history of medullary thyroid cancer // *Radiology and Oncology*. 2020. Vol. 55, No. 1. P. 18–25. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0069>.
35. Şahin O.E., Uslu-Beşli L., Asa S., Sağır S., Sönmezoglu K. The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in the follow-up of patients with medullary thyroid cancer // *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 23, No. 3. P. 321–329. <https://doi.org/10.1967/s002449912220>.
36. Feng H., Wang X., Chen J., Cui J., Gao T., Gao Y., Zeng W. Nuclear Imaging of Glucose Metabolism: Beyond ¹⁸F-FDG // *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2019. Vol. 2019. P. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2019/7954854>.
37. Christ E., Wild D., Refardt J. Molecular Imaging in neuroendocrine neoplasias // *La Presse Médicale*. 2022. Vol. 51, No. 2. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104115>.
38. Refardt J., Hofland J., Wild D., Christ E. New Directions in Imaging Neuroendocrine Neoplasms // *Current Oncology Reports*. 2021. Vol. 23, No. 12. P. 143. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01139-2>.
39. Gubbi S., Koch C.A., Klubo-Gwiedzinska J. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Thyroid Cancer // *Frontiers in Endocrinology*. 2022. Vol. 13. P. 1–16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.896287>.
40. Lee S.-W., Shim S.R., Jeong S.Y., Kim S.-J. Comparison of 5 Different PET Radiopharmaceuticals for the Detection of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma: A Network Meta-analysis // *Clinical Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 45, No. 5. P. 341–348. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002940>.
41. Giovannella L., Treglia G., Iakovou I., Mihailovic J., Verburg F.A., Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020. Vol. 47, No. 1. P. 61–77. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04458-6>.
42. Serfling S.E., Zhi Y., Megerle F., Fassnacht M., Buck A.K., Lapa C., Werner R.A. Somatostatin receptor-directed molecular imaging for therapeutic decision-making in patients with medullary thyroid carcinoma // *Endocrine*. 2022. Vol. 78, No. 1. P. 169–176. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03116-6>.
43. Tuncel M., Kılıçkap S., Süslü N. Clinical impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer // *Annals of Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 34, No. 9. P. 663–674. <https://doi.org/10.1007/s12149-020-01494-3>.
44. Zaknun J.J., Bodei L., Mueller-Brand J., Pavel M.E., Baum R.P., Hörsch D., O'Dorisio M.S., O'Dorisio T.M., Howe J.R., Cremonesi M., Kwekkeboom D.J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013. Vol. 40, No. 5. P. 800–816. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>.

45. Salavati A., Puranik A., Kulkarni H.R., Budiawan H., Baum R.P. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of Medullary and Nonmedullary Thyroid Cancer Using Radiolabeled Somatostatin Analogues // *Seminars in Nuclear Medicine*. 2016. Vol. 46, No. 3. P. 215–224. <https://doi.org/10.1053/j.semnucmed.2016.01.010>.
46. Dadgar H., Jafari E., Ahmadzadehfard H., Rekapour S.J., Ravanbod M.R., Kalantarhormozi M., Nabipour I., Assadi M. Feasibility and therapeutic potential of the $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE theranostic pair in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma // *Annales d'Endocrinologie*. 2022. Vol. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.08.001>.
47. Parghane R.V., Naik C., Talole S., Desmukh A., Chaukar D., Banerjee S., Basu S. Clinical utility of ^{177}Lu -DOTATATE PRRT in somatostatin receptor-positive metastatic medullary carcinoma of thyroid patients with assessment of efficacy, survival analysis, prognostic variables, and toxicity // *Head & Neck*. 2020. Vol. 42, No. 3. P. 401–416. <https://doi.org/10.1002/hed.26024>.
48. Grossrubatscher E., Fanciulli G., Pes L., Sesti F., Dolci C., de Cicco F., Colao A., Faggiano A., NIKE Group. Advances in the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: Focus on Peptide Receptor Radionuclide Therapy // *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9, No. 11. P. 1–15. <https://doi.org/10.3390/jcm9113507>.
49. Satapathy S., Mittal B.R., Sood A., Verma R., Panda N. Efficacy and safety of concomitant ^{177}Lu -DOTATATE and low-dose capecitabine in advanced medullary thyroid carcinoma: a single-centre experience // *Nuclear Medicine Communications*. 2020. Vol. 41 (7). P. 629–635. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001205>.
50. Shi M., Jakobsson V., Greifstein L., Khong P.-L., Chen X., Baum R.P., Zhang J. Alpha-peptide receptor radionuclide therapy using actinium-225 labeled somatostatin receptor agonists and antagonists // *Frontiers in Medicine*. 2022. Vol. 9. P. 1–18. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1034315>.
51. Kunikowska J., Królicki L. Targeted α -Emitter Therapy of Neuroendocrine Tumors // *Seminars in Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 50, No. 2. P. 171–176. <https://doi.org/10.1053/j.semnucmed.2019.11.003>.
52. Fani M., Peitl P., Velikyan I. Current Status of Radiopharmaceuticals for the Theranostics of Neuroendocrine Neoplasms // *Pharmaceuticals*. 2017. Vol. 10, No. 4. P. 1–22. <https://doi.org/10.3390/ph10010030>.
53. Hoiland J., Brabander T., Verburg F.A., Feelders R.A., de Herder W.W. Peptide Receptor Radionuclide Therapy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022. Vol. 107, No. 12. P. 3199–3208. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac574>.
54. Fortunati E., Argalia G., Zanon L., Fanti S., Ambrosini V. New PET Radiotracers for the Imaging of Neuroendocrine Neoplasms // *Current Treatment Options in Oncology*. 2022. Vol. 23, No. 5. P. 703–720. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00967-z>.

Библиотека журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии». НОВИНКИ 2020–2022



Монографии подготовлены в виде избранных лекций по отдельным направлениям как информационно-аналитическое издание для непрерывного медицинского образования с использованием первого клинического опыта. На основании анализа публикаций ведущих клиник и лабораторий, работающих в области изучения новой коронавирусной инфекции COVID-19, освещены природа вируса, патогенез и клинические проявления заболевания. Дан анализ применяемых методов лечения и профилактики. Введены элементы анализа течения инфекции в различных регионах и странах мира, представлено осмысление авторами эпидемического процесса и организации помощи больным. В ряду диагностических методов описаны применяемые клинические, лабораторные и инструментальные, включая молекулярно-биологические, биохимические, радиологические исследования возможных изменений. Уделено особое внимание иммунной системе и органам пищеварения при COVID-19. Издания подготовлены для врачей и клинических ординаторов различного профиля, работающих в период развития эпидемии коронавирусной инфекции, аспирантов и студентов медицинских вузов.

**Приобрести книги можно
на сайте издательства <https://www.bmoc-spb.ru/>**

УДК 616.33 (075.8)

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-42-47>

РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ЗАВОРОТОВ ЖЕЛУДКА: СЕРИЯ СЛУЧАЕВ

¹М. К. Михайлов[✉], ^{1,2}Д. А. Абдулхакова^{✉*}, ³Р. А. Абдулхаков[✉], ^{2,3}Д. В. Бурба[✉], ^{2,3}З. Ф. Мазитова[✉]

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

²Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань, Россия

³Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Заворот желудка — редкое заболевание, которое может привести к тяжелым последствиям вплоть до летального исхода. Среди всех заворотов различных отделов желудочно-кишечного тракта заворот желудка составляет 0,5%. Вовремя выявленный хронический заворот успешно корригируется консервативным или оперативным путем без угрозы для жизни пациента, поэтому диагностика хронических заворотов желудка является важной и актуальной проблемой.

ЦЕЛЬ: Провести анализ возможностей классических рентгеноскопии и рентгенографии в выявлении хронических заворотов желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Рентгенологическая картина легких и средостения, пищевода и желудка 23 пациентов с хроническими заворотами желудка.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Получена рентгенологическая картина состояния желудка 23 пациентов с хроническими заворотами желудка. У 9 пациентов был диагностирован заворот желудка по продольной оси, у 12 пациентов — по поперечной оси, у 2 — комбинированный тип заворота. У 5 пациентов заворот наблюдался после оперативных вмешательств. В 9 случаях заворот сочетался с перигастритом, в 6 — с опухолями желудка, в 3 случаях — с тотальной хиатальной грыжей.

ОБСУЖДЕНИЕ: В наших наблюдениях у большинства пациентов диагностирован хронический заворот желудка по поперечной оси, реже встречался заворот по продольной оси. Кроме того, мы наблюдали редкий комбинированный заворот желудка. Развитие заворота в наших наблюдениях провоцировали перигастрит, опухоли желудка, оперативные вмешательства и тотальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Жалобы пациентов и клиническая картина носили неспецифический характер, в ряде случаев заболевание протекало бессимптомно. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка показало высокую эффективность в диагностике различных видов заворотов желудка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Рентгеноскопия и рентгенография позволяют диагностировать различные виды хронического заворота желудка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заворот желудка; рентгенодиагностика; органо-аксиальный; мезентерико-аксиальный

*Для корреспонденции: Абдулхакова Дания Аббасовна, e-mail: dabdulchakova@gmail.com

Для цитирования: Михайлов М.К., Абдулхакова Д.А., Абдулхаков Р.А., Бурба Д.В., Мазитова З.Ф. Рентгенодиагностика хронических заворотов желудка: серия случаев // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 42–47, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-42-47>.

X-RAY DIAGNOSTICS OF THE CHRONIC GASTRIC VOLVULUS: A SERIES OF CASES

¹Mars K. Mikhaylov[✉], ^{1,2}Dania A. Abdulkhakova^{✉*}, ³Rustam A. Abdulkhakov[✉], ^{2,3}Dmitry V. Burba[✉], ^{2,3}Zulfia F. Mazitova[✉]

¹Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

²Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia

INTRODUCTION: Volvulus of the stomach is a rare disease that can lead to serious consequences, including death of the patients. Among all volvulus of various parts of the gastrointestinal tract, volvulus of the stomach corresponds to 0.5% of cases.

© Авторы, 2023. Издательство ООО «Балтийский медицинский образовательный центр». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CCBY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

Chronic volvulus, while being detected timely, can be successfully treated conservatively or surgically without leading to life threatening conditions. So the diagnosis of chronic gastric volvulus is an important and topical problem.

OBJECTIVE: The aim of the study was the analysis of radiological data of patients with gastric volvulus.

MATERIALS AND METHODS: Results of chest, esophagus and stomach X-ray examination of 23 patients with gastric volvulus were analyzed.

RESULTS: The results of X-ray examination of 23 patients with gastric volvulus are described. In 9 cases organo-axial volvulus of the stomach was detected, in 12 — mesenteric-axial volvulus, 2 patients had a combined type of inversion. In 3 cases chronic volvulus was combined with total hiatal hernia, in 6 — with gastric tumors, in 9 cases — with perigastritis, in 5 patients volvulus was observed after abdominal surgery.

DISCUSSION: In our observations, most patients were diagnosed with chronic volvulus of the stomach along the transverse axis, and longitudinal was less common. We also observed a rare combined gastric volvulus. The development of volvulus in our observations was provoked by perigastritis, gastric tumors, surgical interventions and total hiatal hernia signs.

Complaints of patients and the clinical signs were non-specific, in some cases the disease was asymptomatic. X-ray examination of the esophagus and stomach showed high efficiency in the diagnosis of various types of gastric volvulus.

CONCLUSION: X-ray allows to reliably diagnose various types of gastric volvulus.

KEYWORDS: gastric volvulus, X-ray, chronic, organo-axial, mesenteric-axial

*For correspondence: Dania A. Abdulkhakova, e-mail: dabdulchakova@gmail.com

For citation: Mikhaylov M.K., Abdulkhakova D.A., Abdulkhakov R.A., Burba D.V., Mazitova Z.F. X-ray diagnostics of the chronic gastric volvulus: a series of cases // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 42–47, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-42-47>.

Введение. Заворот желудка (ЗЖ) впервые был описан Berti в 1886 году и может встречаться в любом возрасте [1–3]. Важную роль в развитии заворотов играют заболевания диафрагмы [4–6], перигастрит, язвенная болезнь желудка, гастроптоз, атония желудка, рубцовая деформация и опухоли желудка [7]. Развитие заворота могут спровоцировать обильная еда, рвота, травмы живота, физическая нагрузка [8]. Заворот возникает после оперативных вмешательств на органах брюшной полости [9, 10].

Различают поперечные, продольные и комбинированные ЗЖ [11]. При первом варианте продольного (орга́но-аксиального) ЗЖ большая кривизна поворачивается на переднюю поверхность к малой кривизне, при втором варианте — на заднюю.

Поперечные (мезентерико-аксиальные) ЗЖ [12] встречаются у пациентов в 3–4 раза чаще продольных заворотов. При первом варианте ЗЖ происходит по ходу часовой стрелки, при втором — желудок поворачивается против движения часовой стрелки [11].

По характеру клинических проявлений различают острый и хронический ЗЖ [11, 13]. При хроническом ЗЖ перекут неполный и возможно самостоятельное восстановление нормальной анатомии желудка. Хронический ЗЖ проявляется приступообразными болями в животе [3, 14], связанными с приемом пищи. Отмечаются отрыжка, ощущение переполнения в подложечной области. Иногда заболевание протекает малосимптомно [15].

Большое диагностическое значение в распознавании хронических ЗЖ имеет рентгенологическое исследование органов ЖКТ [16].

Цель. Провести анализ возможностей классических рентгеноскопии и рентгенографии в выявлении хронических заворотов желудка.

Материалы и методы. Информированное согласие получено от каждого пациента. Рентгенологическая картина легких и средостения, пищевода и желудка 23 пациентов с хроническими ЗЖ.

Результаты. Мы наблюдали 23 пациентов в возрасте 31–67 лет с хроническими ЗЖ. Пациентов беспокоили приступообразные боли, преимущественно в эпигастриальной области, связанные с приемом пищи. Отмечали также вздутие живота, тошноту, рвоту. У 5 человек болезнь протекала малосимптомно. У 5 пациентов заворот наблюдался после оперативных вмешательств. В 9 случаях ЗЖ сочетался с перигастритом, в 6 — с опухолями желудка, в 3 случаях — с тотальной хиатальной грыжей. При контрастном рентгенологическом исследовании пищевода и желудка у 5 пациентов выявили высокое расположение левого купола диафрагмы, под ним — растянутый газами желудок с горизонтальным уровнем жидкости. При рентгеноскопии желудка в 9 случаях выявлен заворот желудка по продольной оси, у 12 — по поперечной оси, у 2 человек был комбинированный тип заворота. У 5 пациентов желудок восстановил нормальное положение в процессе рентгенологического исследования.

При поперечном завороте просвет желудка в месте перекута был резко сужен, проксимальная часть желудка имела форму конуса (рис. 1, 2).

Антральный отдел смещался кверху и влево и накладывался на верхний отдел желудка (рис. 3).

Приводим клинические наблюдения. Пациентка Н. перенесла резекцию сигмы по поводу рака. Предъявляла жалобы на жжение и сильные боли в эпигастрии и за грудиной (особенно ночью) (рис. 4). При рентгенологическом исследовании кардиальный отдел внизу, антральный — наверху.

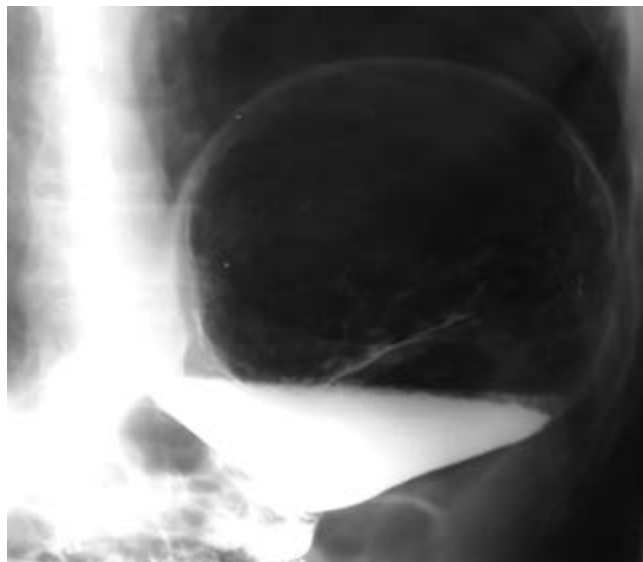


Рис. 1. Пациент М., 67 лет. Исследование в вертикальном положении. Релаксация левого купола диафрагмы. Огромный газовый пузырь желудка с горизонтальным уровнем жидкости. Проксимальная часть желудка в форме конуса

Fig. 1. Patient M., 67 years old. Study in a vertical position. Relaxation of the left dome of the diaphragm. A huge gas bubble of the stomach with a horizontal level of liquid. The proximal part of the stomach is in the form of a cone

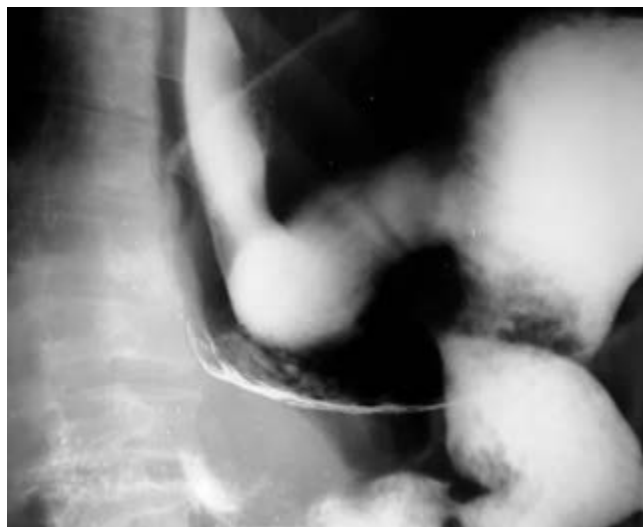


Рис. 2. Тот же пациент. Исследование в горизонтальном положении. Сужение тела желудка в средней трети

Fig. 2. The same patient. Study in a horizontal position. Narrowing of the stomach body in the middle third

Определяется перекрест складок слизистой оболочки кардиального и антрального отдела желудка.

Пациент К., 47 лет предъявлял жалобы на боли в левом боку и рвоту через 1 час после обеда. Травм и операций не было. Рентгенологически: легкие, сердце, аорта — в пределах нормы. Левый купол диафрагмы расположен намного выше правого, подвижность его резко ограничена. Желудок деформирован, перегнулся пополам. Синус желудка расположен высоко под куполом диафрагмы. Свод желудка и кардиальный отдел расположены внизу на уровне

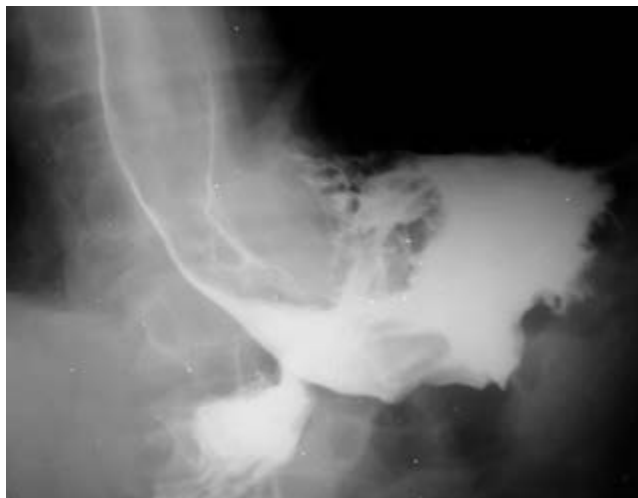


Рис. 3. Тот же пациент. Желудок в форме кольца. Кардиальный отдел внизу, антральный — наверху

Fig. 3. The same patient. The stomach is in the form of a ring. Cardiac part is below, antral part is above



Рис. 4. Пациентка Н., 67 лет. Перекрест складок слизистой оболочки пищевода и антрального отдела желудка. Заворот желудка по поперечной оси

Fig. 4. Patient N., 67 years old. Crossing of the folds of the mucous membrane of the esophagus and the antral part of the stomach. Torsion of the stomach along the transverse axis

не выходного отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки диафрагмы. Перигастрит. Заворот желудка по поперечной оси (рис. 5, 6).

При ЗЖ по продольной оси большая кривизна находилась выше малой. Желудок разворачивался кверху, «перевернутый» желудок (рис. 7, 8).

У двух пациентов наблюдали одновременно заворот по вертикальной и горизонтальной осям (комбинированный заворот) (рис. 9, 10).



Рис. 5. Пациент К., 47 лет. Рентгенограмма в горизонтальном положении лежа на спине. Перекрест пищевода и антрального отдела желудка. Заворот желудка по поперечной оси

Fig. 5. Patient K., 47 years old. X-ray in a horizontal position lying on the back. Crossing of the esophagus and antral part of the stomach. Torsion of the stomach along the transverse axis



Рис. 6. Тот же пациент. Кардиальный отдел внизу. Отчетливо видно резкое сужение верхней трети тела желудка. Заворот по поперечной оси

Fig. 6. The same patient. Cardiac part is below. A sharp narrowing of the upper third of the stomach body is clearly visible. Inversion along the transverse axis

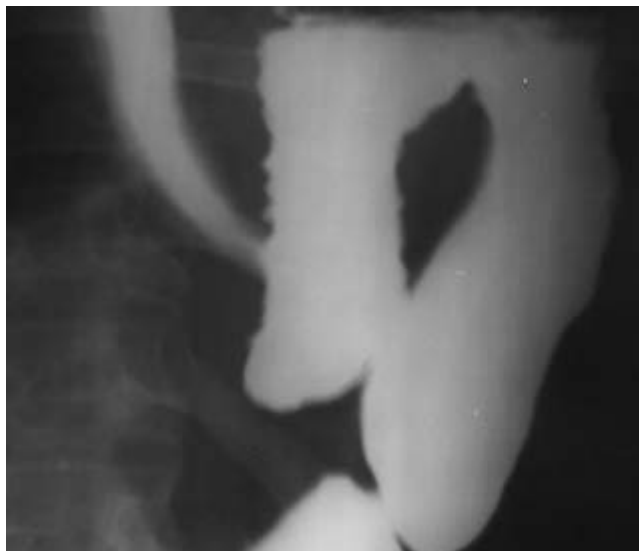


Рис. 7. Пациент Н., 58 лет. Заворот желудка по горизонтальной оси

Fig. 7. Patient N., 58 years old. Torsion of the stomach along the horizontal axis



Рис. 8. Пациент Я., 65 лет. Тотальная ГПОД и заворот желудка по горизонтальной оси

Fig. 8. Patient Ya., 65 years old. Total hiatal hernia and torsion of the stomach along the horizontal axis

Пациентам рекомендовали устранить факторы, вызывающие повышение внутрибрюшного давления, усиление перистальтики желудка, метеоризм, что улучшало их самочувствие. Пациенты с большими грыжами, сочетающимися с заворотом, были прооперированы.

Обсуждение. Таким образом, в наших наблюдениях у большинства пациентов диагностирован хронический заворот желудка по поперечной оси, реже



Рис. 9. Пациент К., 52 года. При исследовании в вертикальном положении два уровня — в верхнем и в антральном отделах желудка. Комбинированный тип заворота

Fig. 9. Patient K., 52 years old. When examining in a vertical position, there are two levels — in the upper part of the stomach and in the antrum. Combined type of inversion

встречался продольный. Кроме того, мы наблюдали также редкий комбинированный заворот желудка. Развитие заворота в наших наблюдениях провоцировали перигастрит, опухоли желудка, оперативные вмешательства и тотальные грыжи пищевода и отверстия диафрагмы.

Жалобы пациентов и клиническая картина носили неспецифический характер, в ряде случаев заболевание протекало бессимптомно. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка показало высокую эффективность в диагностике различных видов заворотов желудка.

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе описаны преимущественно единичные случаи чаще острых заворотов желудка. Представ-



Рис. 10. Пациент Г., 61 год. Тотальная фиксированная ГПОД. Комбинированный тип заворота

Fig. 10. Patient G., 61 years old. Total fixed hiatal hernia. Combined type of inversion

ленная нами работа отличается относительно большим количеством наблюдений и различным видом хронических заворотов желудка. Наше мнение совпадает с мнением большинства авторов об эффективности рентгенологического метода исследования в диагностике заворотов желудка. Детальный анализ рентгенологических симптомов хронических заворотов желудка врачами-рентгенологами при исследовании пациентов будет способствовать своевременной диагностике этой опасной патологии.

Заключение. Таким образом, грамотно проведенное рентгенологическое исследование позволяет диагностировать различные виды хронического заворота желудка.

Сведения об авторах:

Михайлов Марс Константинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; e-mail: mikhailovmk@mail.ru; ORCID 0000-0002-8431-7296; SPIN 9381-0288;

Абдулхакова Дания Аббасовна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог доцент кафедры лучевой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; e-mail: dabdulchakova@gmail.com; ORCID 0000-0003-0003-6524; SPIN 8724-8264;

Абдулхаков Рустам Аббасович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: rustemabdul@mail.ru; ORCID 0000-0002-1509-6776; SPIN 3452-6110;

Бурба Дмитрий Владимирович — заведующий рентгеновским отделением государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М. З. Сигала; 420029, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; e-mail: dvburba@mail.ru; ORCID 0000-0002-8293-8072;

Мазитова Зулфия Фидратовна — врач-рентгенолог государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М. З. Сигала; 420029, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; e-mail: vip-mazitovavip@gmail.com; ORCID 0000-0001-7160-8855.

Information about authors:

Mars K. Mikhaylov — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief of Chair of Radiology Diagnostics. Kazan State Medical Academy-Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 420012, Kazan, Butlerov Str. 36; ORCID 0000-0002-8431-7296; SPIN 9381-0288;

Dania A. Abdulkhakova — Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Diagnostic Radiology; Kazan State Medical Academy-Branch Campus of the RMACPE MON Russia, 420012, Kazan, Butlerov Str. 36; e-mail: dabdulkhakova@gmail.com; ORCID 0000-0003-0003-6524; SPIN 8724-8264;

Rustam A. Abdulkhakov — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 420012 Kazan, Butlerov Str. 49; e-mail: rustemabdul@mail.ru; ORCID 0000-0002-1509-6776; SPIN 3452-6110;

Dmitry V. Burba — head of Radiology Department Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal; 420029, Kazan, Sibirskiy tract, 29; e-mail: dvburba@mail.ru; ORCID 0000-0002-8293-8072;

Zulfa F. Mazitova — radiologist of Radiology Department Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal; 420029, Kazan, Sibirskiy tract, 29; e-mail: vipmazitovavip@gmail.com; ORCID 0000-0001-7160-8855.

Вклад авторов: все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — М. К. Михайлов, Д. А. Абдулхакова, Р. А. Абдулхаков; сбор и анализ данных — М. К. Михайлов, Д. А. Абдулхакова, Р. А. Абдулхаков, Д. В. Бурба, З. Ф. Мазитова; подготовка рукописи — М. К. Михайлов, Д. А. Абдулхакова, Р. А. Абдулхаков, Д. В. Бурба, З. Ф. Мазитова.

Authors, contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: aided in the concept and plan of the study — MKM, DAA, RAA; MKM, DAA, RAA, DVB, ZFM provided collection and analysis of data.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Disclosure: the authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики: одобрения этического комитета не требовалось, информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards: the approval of the ethics committee was not required, informed consent was obtained from each patient.

Поступила/Received: 05.12.2022.

Принята к печати/Accepted: 21.02.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кривошеев А.Б., Бухгейм С.Л., Хван Л.А. и др. Заворот желудка (клинический случай) // *Медицинский алфавит*. 2020. № 1 (30). С. 42–44. [Krivosheev A.B., Bukhgeym S.L., Khvan L.A., Volvulus of stomach (clinical case). *Medical alphabet*, 2020, No. 1 (30), pp. 42–44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-42-44>.
2. Ольхова Е.Б., Шолохова Н.А., Соколов Ю.Ю., Акопян М.К., Белкина Е.В., Мельник И.В. Лучевая диагностика заворота желудка у детей (обзор литературы и клинические наблюдения) // *Радиология — практика*. 2021. № 1. С. 80–91. [Olkhova E.B., Sholokhova N.A., Sokolov Yu.Yu., Akopian M.K., Belkina E.V., Melnik I.V. Radiologic diagnosis of gastric volvulus in children (Literature Review with Their Own Clinical Observations). *Radiology — Practice*, 2021, No. 1, pp. 80–91 (In Russ.)].
3. Pak K., Junga Z., Young P. An Acute Presentation of Chronic Gastric Volvulus // *ACG Case Rep J*. 2020. Jan 10; Vol. 7, No. 1. P. e00297. doi: 10.14309.
4. Rodrigues C., Taveira L., Deus A., Rita H. Gastric Volvulus: A Multidisciplinary Approach and Conservative Treatment // *Cureus*. 2021. Feb. 11; Vol. 13, No. 2. P. e13285. doi: 10.7759/cureus.13285.
5. Gimenez F.Y., Takahashi L.A.R., Oliveira G.G. et al. Hiatus hernia with gastric volvulus and duodenum component: a case report // *Journal of Surgical Case Reports*. 2021. No. 12. rjab548. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjab548>.
6. Lourenço S., Pereira A.M., Guimarães M., Nora M. Gastric Volvulus: A Complication of Hiatal Hernia // *Cureus*. 2020. Vol. 12, No. 10. P. e11123. doi: 10.7759/cureus.
7. Chinnappan J., Hussain M.S., Deliwala S.S., Bachuwa G. Acute organoaxial gastric volvulus-A dangerous twist // *Clin. Case Rep*. 2022. Vol. 10, No. 4. P. e05785. doi: 10.1002/ccr3.5785.
8. Murata R., Kamiizumi Y., Ishizuka C. et al. Recurrent gastric volvulus associated with a gastrointestinal stromal tumor: A case report // *Int. J. Surg. Case Rep*. 2019. Vol. 57. P. 126–129. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.03.031.
9. Гребенев А.Л., Голочевская В.С., Иоффе В.С. и др. Заворот желудка // *Клин. мед.* 1983. № 4. С. 36–39. [Grebenev A.L., Golochevskaya V.S., Ioffe V.S. et al. Volvulus of the stomach. *Klin. med.*, 1983, No. 4, pp. 36–39 (In Russ.)].
10. Jane A.D.G., O'Shahin A. Blair A.J. Gastric remnant mesentero-axial volvulus following Roux-en-Y esophagojejunostomy: A rare complication // *Int. J. Surg*. 2021. Vol. 82. P. 105873. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.105873.
11. Takahashi Y., Seki H. Gastric volvulus with perforation 1 year after total pancreatectomy: a case report // *J. Surg. Case Rep*. 2020. Vol. 6, No. 1. P. 74. doi: 10.1186/s40792-020-00840-x. PMID: 32303917.
12. Михайлов А.Н. *Лучевая диагностика в гастроэнтерологии*: руководство для врачей. Мн.: Высш. шк., 1994. 647 с. [Mikhailov A.N. *Radiation diagnostics in gastroenterology*: a guide for physicians. Minsk: Higher School Publishing house, 1994. 647 p. (In Russ.)].
13. Шидиков И.Х., Калниязов Б.М., Караев А.А. Острый заворот желудка с перфорацией // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018. Т. 25, № 3. С. 173–177. [Shidakov I.H., Kalniyazov B.M., Karaev A.A. Acute gastric volvulus with perforation. *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2018, Vol. 25, No. 3, pp. 173–177 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-173-177>.
14. Jervis M.J., Candeias R., Duro E. et al. Chronic gastric volvulus. Case report of an uncommon diagnosis // *Int. J. Surg. Case Rep*. 2020. Vol. 66. P. 139–142. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.11.029.
15. Gurala D., Fady G., Haddad F., Liliane D. A Case of Intermittent Organo-Axial Gastric Volvulus // *Cureus* 2020. Vol. 12, No. 7. e9387 doi: 10.7759/cureus.9387.
16. Costa M.R.P., Matos A.S.B., Almeida J.R., Oliveira F.J. Primary gastric volvulus: a report of two cases // *J. Surg. Case Rep*. 2018. No. 8. rjy227. doi: 10.1093/jscr/rjy227.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.831-006:616-089.87

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-48-63>**ДОСТОВЕРНОСТЬ ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ И ПЕРфуЗИОННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И УСЛОВНО-ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

¹Р. С. Талыбов[✉], ²Т. Н. Трофимова[✉], ³Р. И. Тамразов[✉], ¹И. В. Швецов[✉], ¹В. В. Мочалов[✉],
³В. В. Спасенников[✉], ³Р. И. Дубошинский[✉]

¹Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия

²Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Интракраниальные менингиомы — наиболее часто встречающиеся условно доброкачественные опухоли центральной нервной системы. На долю менингиом приходится до 36% среди всех опухолей головного мозга. Метастазы, являются высокозлокачественными поражениями головного мозга с неопределенной встречаемостью в структуре Всемирной организации здравоохранения. Считается, что до 30% взрослых больных раком той или иной локализации страдают от вторичного опухолевого поражения головного мозга. Абсолютное большинство менингиом имеет оболочечную локализацию, более 90% являются солитарными. Частота встречаемости внутричерепных оболочечных метастазов составляет 8–9% случаев, при этом в 10% случаев головной мозг является единственной локализацией, а в 50% случаев метастазы являются солитарными. Обычно задача разграничения между менингиомой и дуральным метастазом не предполагает трудностей. Периодически встречается ситуация, когда дифференциальный диагноз между этими опухолями неоднозначен, поскольку менингиомы и дуральные солитарные метастазы (сМТС) могут иметь схожие характеристики: бесполостное солидное строение, ограничение диффузии молекул воды, наличие обширного перитуморального отека, идентичный паттерн контрастирования.

ЦЕЛЬ: Определить значимость мультипараметрического картирования (МР-перфузии и измеряемого коэффициента диффузии) в дифференциальной диагностике менингиомы и солитарного дурального метастаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В данное исследование вошло 100 пациентов с впервые выявленными опухолями ЦНС, впоследствии прошедших обследование в ГАУЗ ТО «МКМЦ Медицинский город» (Тюмень, Россия) с гистологической верификацией в период с 2017 по 2022 г. Средний возраст пациентов составил 54 года, медиана — 58 лет. В зависимости от гистологического заключения были выделены две группы пациентов: 1-я — 50 случаев с менингиомами, 2-я — 50 случаев с солитарным оболочечным метастатическим поражением. Исследование проводили на магнитно-резонансном томографе General Electric Signa Voyager 1.5T до и после контрастного усиления.

Статистика. Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS (версия 24.0). Пол, возраст, наличие дислокации срединных структур, костной инвазии и выраженности перифокального отека сравнивались для обеих групп пациентов с использованием критерия χ^2 Пирсона. Значения показателей ADC, CBV, rCBV, CBF, rCBF, MTT сравнивали для обеих групп пациентов с использованием U-критерия Манна–Уитни. Оптимальное пороговое значение, обеспечивающее чувствительность и специфичность, было определено с помощью анализа ROC-кривых. Для всех тестов был установлен уровень альфа $p^* \leq 0,05$, $p^{**} \leq 0,01$, $p^{***} \leq 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В группе менингиом среднее значение ADC составило $912,14 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($\text{CO} \pm 102,7 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$). Медиана CBV — 19,25 мл/100 г (ДИ 18,08–28,96 мл/100 г), медиана повышения показателя rCBV составила 4,1 раза (ДИ 4,09–5,46). Медиана показателя CBF составила 155 мл/100 г /мин (ДИ 157,48–206,65 мл/100 г/мин), медиана повышения показателя rCBF — 3,85 раза (ДИ 3,98–5,28). Медиана MTT — 11 секунд (ДИ 10,18–11,29 секунд). В группе метастазов среднее значение ADC составило $867,67 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($\text{CO} \pm 138,6 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$). Медиана CBV — 39,85 мл/100 г (ДИ 36,50–46,83 мл/100 г), медиана повышения показателя rCBV — 7,15 раза (ДИ 6,64–7,80). Медиана

CBF составила 293 мл/100 г/мин (ДИ 261,65–306,12 мл/100 г/мин), медиана повышения показателя гCBF составила 6,7 раза (ДИ 5,97–6,93). Медиана МТТ — 10,85 секунд (ДИ 10,15–10,86 секунд).

Пороговое значение показателя CBV составило 28,25 мл/100 г. Чувствительность и специфичность метода — 76,5% и 78% соответственно.

Пороговое значение показателя гCBV равнялось 5,4. Чувствительность и специфичность метода — 74,5% и 82% соответственно.

Пороговое значение показателя CBF составило 217,9 мл/100 г/мин. Чувствительность и специфичность метода — 80,4% и 86% соответственно.

Пороговое значение показателя гCBF равнялось 5,6. Чувствительность и специфичность метода — 82,4% и 76% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ: По итогам исследования установлено, что применение мпрМРТ в дифференциальной диагностике менингиом и дуральных сМТС ограничено схожестью значений измеряемого коэффициента диффузии. Предположение, ранее выдвинутое в литературе, о наличии статистически значимых различий значений ADC, позволяющих дифференцировать опухоли, не подтвердилось. При анализе данных перфузии оказалось, что дуральные сМТС демонстрируют более высокие значения CBF в сравнении с менингиомами ($p < 0,001$). Выявлено пороговое значение показателя CBF, составившее 217,9 мл/100 г/мин, при превышении которого возможно прогнозировать дуральный сМТС с чувствительностью и специфичностью методики 80 и 86%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Диффузионно-взвешенные изображения не являются надежными критериями при дифференцировании менингиом и дуральных сМТС и не должны влиять на предполагаемый по визуализации диагноз. Методика оценки перфузии оболочечного поражения позволяет прогнозировать метастаз с чувствительностью и специфичностью, близкими к 80–90%, и заслуживает внимания при постановке диагноза. В перспективе для уменьшения количества ложноотрицательных и ложноположительных результатов, мпрМРТ требует внесения в протокол дополнительных критериев. Поскольку дуральные МТС отличаются от менингиом выраженностью неопластического ангиогенеза и, соответственно, большей проницаемостью сосудов, потенциально уточняющим критерием для разграничения дуральных поражений может оказаться методика оценки проницаемости сосудов (параметр wash-in при динамическом контрастном усилении).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейровизуализация, мпрМРТ, МР-перфузия, измеряемый коэффициент диффузии, высокозлокачественные поражения, условно доброкачественные образования

*Для корреспонденции: Талыбов Рустам Сабирович, e-mail: rustam230789@gmail.com

Для цитирования: Талыбов Р.С., Трофимова Т.Н., Тамразов Р.И., Швецов И.В., Мочалов В.В., Спасенников В.В., Дубошинский Р.И. Достоверность диффузионно-взвешенных изображений и перфузионных показателей в дифференциальной диагностике злокачественных и условно-доброкачественных интракраниальных образований: одноцентровое исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 48–63, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-48-63>.

RELIABILITY OF DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING AND PERFUSION PARAMETERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MALIGNANT AND CONSIDERED BENIGN INTRACRANIAL TUMORS: A SINGLE-CENTER STUDY

¹Rustam S. Talybov^{*}, ²Tatiana N. Trofimova¹, ³Rasim I. Tamrazov, ¹Ivan V. Shvetsov¹, ¹Vadim V. Mochalov¹,
³Vladislav V. Spasennikov¹, ³Roman I. Duboshinsky¹

¹Regional Clinical Hospital № 2, Tyumen, Russia

²Institute of the Human Brain of the Russian Academy of St. Petersburg, Russia

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

INTRODUCTION: Intracranial meningiomas are the most common considered benign tumors of the central nervous system with clinically aggressive behavior. Meningiomas account for up to 36% of all brain tumors. Metastases, are highly malignant brain lesions with an undetermined incidence of World Health Organization. It is believed that up to 30% of adult patients with cancer of one localization or another suffer from secondary tumors of the brain. The vast majority of meningiomas originate from the coverings of the brain, and more than 90% are solitary. Intracranial meningeal metastases occur in 8–9%, and in 10% the brain is the only secondary tumor site, and in 50% of cases metastases are solitary. Usually, the task of distinguishing between meningioma and a dural metastasis does not cause difficulties. In some cases differential diagnosis between these tumors is ambiguous, since meningiomas and dural solitary metastases (dMTS) may have similar characteristics: a cavityless solid appearance, restricted diffusion of water molecules, presence of extensive peritumoral edema, and an identical contrast enhancement pattern.

OBJECTIVE: To determine the significance of multiparametric mapping (MR-perfusion and apparent diffusion coefficient) for the differential diagnosis of meningioma and solitary dural metastasis.

MATERIALS AND METHODS: This study included 100 patients with newly diagnosed CNS tumors, who subsequently underwent examination at the Meditsinskii gorod (Tyumen, Russia) with histological verification in the period from 2017 to 2022. The mean age of the patients was 54 years, the median was 58 years. Depending on the histological data, 2 groups of patients were distinguished: 1–50 cases with meningiomas, 2–50 cases with solitary meningeal metastatic lesions. The examination was performed with a General Electric Signa Voyager 1.5T MRI machine before and after contrast enhancement.

Statistics. Statistical analysis was performed using IBM SPSS (version 24.0). Gender, age, presence of dislocation of midline structures, bone invasion, and severity of perifocal edema were compared for both groups of patients using Pearson's Chi-square test. ADC, CBV, rCBV, CBF, rCBF, MTT values were compared for both groups of patients using the Mann-Whitney U test. The optimal cut-off value for sensitivity and specificity was determined by analysis of ROC curves. For all tests, the alpha level was set to $p \leq 0.05$, $p^{**} \leq 0.01$, $p^{***} \leq 0.001$.

RESULTS: In the meningioma group, the mean ADC was $912.14 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD: $\pm 102.7 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$). Median CBV was 19.25 ml/100g (CI: 18.08–28.96 ml/100g), median increase in rCBV was 4.1-fold (SD: 4.09–5.46). Median CBF was 155 ml/100g/min (SD: 157.48–206.65 ml/100g/min), median increase in rCBF was 3.85-fold (SD: 3.98–5.28). Median MTT was 11 seconds (SD: 10.18–11.29 seconds). In the metastasis group, the mean ADC was $867.67 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD: $\pm 138.6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$). Median CBV was 39.85 ml/100g SDI: 36.50–46.83 ml/100g), median increase in rCBV was 7.15-fold (SD: 6.64–7.80). Median CBF was 293 ml/100g/min SDI: 261.65–306.12 ml/100g/min), median increase in rCBF was 6.7-fold (SD: 5.97–6.93). Median MTT is 10.85 seconds (SD: 10.15–10.86 seconds).

The cut-off value for CBV was 28.25 ml/100g. The sensitivity and specificity of the method are 76.5% and 78%, respectively. The cut-off value for rCBV was 5.4. The sensitivity and specificity of the method are 74.5% and 82%, respectively.

The threshold value of the CBF was 217.9 ml/100g/min. The sensitivity and specificity of the method are 80.4% and 86%, respectively.

The cut-off value for rCBF was 5.6. The sensitivity and specificity of the method are 82.4% and 76%, respectively.

DISCUSSION: Based on the results of the study, it was found that the use of mpMRI in the differential diagnosis of meningiomas and dural SMTS is limited by the similarity of the apparent diffusion coefficient values. The assumption, previously put forward in the literature, about the presence of a statistically significant difference in ADC values that allow to differentiate these tumors, was not confirmed. When analyzing perfusion data, dural SMTS showed higher CBF values compared to meningiomas ($p < 0.001$). A threshold value of the CBF was determined, which amounted to 217.9 ml/100 g/min, above which it is possible to predict dural SMTS with a sensitivity and specificity of 80 and 86%.

CONCLUSION: Diffusion-weighted images are not reliable criteria for differentiating meningiomas from dural SMTS and should not influence the diagnosis suggested by imaging. The meningeal lesion perfusion technique predicts metastasis with a sensitivity and specificity close to 80–90% and deserves attention in making a diagnosis. Since dural MTS differ from meningiomas in the severity of neoangiogenesis and, accordingly, in greater vascular permeability, the technique for assessing vascular permeability (the wash-in parameter with dynamic contrast enhancement) can potentially be a clarifying criterion for distinguishing between dural lesions.

KEYWORDS: Neuroimaging, mpMRI, MR perfusion, Diffusion coefficient measurement, Highly malignant lesions, Considered benign tumors

*For correspondence: Rustam S. Talybov, e-mail: rustam230789@gmail.com

For citation: Talybov R.S., Trofimova T.N., Tamrazov R.I., Shvetsov A.A., Mochalov V.V., Spasennikov V.V., Duboshinsky R.I. Reliability of diffusion-weighted imaging and perfusion parameters in the differential diagnosis of malignant and considered benign intracranial tumors: a single-center study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 48–63, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-48-63>.

Введение. Менингиомы — это группа опухолей центральной нервной системы (ЦНС) менинготелиального происхождения, наиболее часто диагностируемая гистологически и составляющая до 36% всех опухолей головного мозга [1]. Пятое издание классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяет 15 гистологических подтипов менингиом и 3 степени злокачественности, определяющих прогноз [2]. Большинство менингиом гистологически являются доброкачественными (WHO Grade 1 2021) [1]. Около 20–25% демонстрируют атипичические черты (WHO Grade 2 2021), а морфологические параметры 1–6% менингиом ассоции-

рованы с менее благоприятным клиническим исходом и соответствуют анапластическим (WHO Grade 3 2021) [3–5]. Система морфологической степени злокачественности отображает вероятность рецидива. Частота рецидива доброкачественных менингиом достигает четверти (7–25%), атипичических — чуть более половины (29–52%). Анапластические (или злокачественные) менингиомы рецидивируют с частотой в промежутке от 50 до 94% случаев [6].

Метастазы ЦНС (МТС) — это группа опухолей с источником происхождения вне ЦНС и гематогенным путем распространения. Истинная встречаемость не определена и, вероятно, является недооцененной

[7]. Считается, что до 30% взрослых и 6–10% пациентов детского возраста больных раком страдают от вторичного опухолевого поражения головного мозга [8]. Опухоли и их молекулярные подтипы различаются по склонности к метастазированию в ЦНС: наиболее частым источником метастазов в головной мозг является рак легкого (особенно аденокарцинома), далее — рак молочной железы, меланома, почечно-клеточная карцинома и колоректальный рак [9]. Значимыми прогностическими факторами для пациентов с интракраниальными МТС являются возраст, индекс Karnofsky, количество МТС и выраженность экстракраниального поражения [10].

Абсолютное большинство менингиом имеет оболочечную локализацию. Изредка менингиомы могут быть внутрижелудочковыми, эпидуральными или даже встречаться вне ЦНС. Более 90% менингиом — солитарные [11]. Оболочечная локализация внутричерепных МТС встречается в 8–9% случаев [12]. Около половины метастазов обозначаются как единичные (локализованные только в ЦНС), еще меньшее количество — как солитарные (один МТС во всем теле) [13].

Обычно уверенно предположить диагноз «менингиома» даже при рутинной магнитно-резонансной томографии (МРТ) просто. В большинстве случаев задача отличить сМТС от других опухолей также не представляет трудностей. Оба диагноза не являются редкими для пациентов взрослой группы и, как правило, каждый рентгенолог хорошо знаком с типичными признаками на МР-изображениях. Несмотря на это, в практике опытного врача периодически встречается ситуация, когда дифференциальный диагноз между этими опухолями неоднозначен, потому что менингиомы и дуральные сМТС могут иметь схожие визуализационные характеристики: бесполое солидное строение, ограничение диффузии молекул воды, наличие обширного перитуморального отека. Разнообразие источников метастазов обуславливает вариабельность клеточного состава и радиологических проявлений опухоли, поэтому отсутствие признаков, характерных для менингиомы (кальцинаты, «спицевое колесо», энототический шип и дуральный «хвост») или метастаза (полость некроза, кровоизлияния и крупные сосуды), не позволяет надежно исключить тот или иной вариант.

Поскольку на этапе дифференциальной диагностики врач-рентгенолог не всегда может располагать исчерпывающими данными об анамнезе заболевания (более того, в 10% случаев у пациентов с МТС в головной мозг первичная опухоль не выявлена на момент манифестации) [9] и/или результатами предыдущих исследований, в настоящей работе мы ставим цель попытаться выявить надежные критерии для разграничения менингиом и дуральных сМТС со схожими радиологическими проявлениями с помощью мпрМРТ.

Цель. Определить, имеют ли значимость данные нерутинных последовательностей (МР-перфузии

и измеряемого коэффициента диффузии) в дифференциальной диагностике между менингиомами и дуральными сМТС.

Материалы и методы. Проспективное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ ТО «МКМЦ Медицинский город» (Тюмень, Россия), протокол № 01/-10-2022 от 01.10.2022 г. От всех пациентов получено информированное добровольное согласие на проведение диагностических манипуляций в письменном виде. Общее количество пациентов составило 100 человек (50 пациентов с менингиомами и 50 пациентов с дуральными сМТС). Возраст пациентов колебался в промежутке от 32 до 82 лет, средний возраст составил 54 года, медиана — 58 лет. Среди пациентов с диагнозом «менингиома», самый частый гистологический подтип — менинготелиальная менингиома, Grade 1 — 50% (n=25). Второй по встречаемости подтип — смешанная менингиома, Grade 1 — 24% (n=12). У 20% (n=10) пациентов диагностирована атипичная форма, Grade 2. В 4% (n=2) и 2% (n=1) случаев выявлены псамматозная и секреторная формы менингиом соответственно, Grade 2. Гендерное распределение пациентов с менингиомами составило 76,5% (n=38) женского пола и 23,5% (n=12) мужского.

Группа пациентов с оболочечными сМТС из первичных очагов различной локализации составила 50 пациентов. Метастазы с первичным очагом из молочной железы диагностированы у 38% (n=19) пациентов, из легких — у 34% (n=17), из почек — в 12% (n=6) случаев, из простаты — в 10% (n=5), остальные сМТС — в 6% (n=3) случаев из яичников и толстого кишечника. Половая принадлежность пациентов с диагнозом дуральный сМТС: 58,0% (n=29) женского пола, 42,0% (n=21) мужского пола.

МРТ выполнена на томографе General Electric Signa Voyager 1.5T с 8-канальной головной катушкой. В качестве контрастного вещества был использован парамагнетик «Кларискан» с расчетом дозы 0,2 мл/кг (0,1 ммоль/кг). Внутривенное введение контрастного препарата осуществлялось в два этапа: первичная доза 0,1 ммоль/кг и дополнительная доза 0,2 ммоль/кг. Контрастный агент вводили в локтевую вену с помощью автоматического инъектора со скоростью введения 5 мл/с. Протокол МР-исследования включал следующие импульсные последовательности: T1 GRE «BRAVO», T1 SE CUBE, T2 SE, SWAN, DWI с построением карт ADC, PWI-DSC-T2* (dynamic susceptibility contrast DSC-T2*).

Постобработка изображений проводилась на графических станциях GE Advantage Window 4.5. Показатели кровотока оценивали по трем картам перфузии: CBF — мл/100 г/мин; CBV — мл/100 г; MTT — секунды. Для нормализации параметров кровотока использовали область интереса (ROI) в интактном белом веществе полуовальных центров. Нормализованные параметры кровотока рассчитывали как отношение значений параметров в интересующей зоне к интактному

веществу головного мозга — $rCBF$, $rCBV$. Принимая во внимание схожие визуализационные характеристики менингиом с метастатическими поражениями, провели подробный сравнительный анализ всех опухолей с использованием как рутинных, так и специализированных МРТ-последовательностей: PWI , DWI , ADC , $SWAN$.

Верификацию полученных данных проводили с помощью гистологических и иммуногистохимических методов исследования. Иммуногистохимический анализ включал рутинное окрашивание: гематоксилин Карацци и спиртовой раствор эозина. Спектр использовавшихся иммуногистохимических (ИГХ) маркеров: Anti-EMA (E29), Ki-67 (SP6), Cytokeratin Cocktail (AE1&AE3), Anti-Vimentin (v9). Подсчет клеток производился в программе Aperio ImageScope — Pathology Slide Viewing Software при помощи анализирующего модуля ядерной, цитоплазматической и мембранной окраски — Aperio Image Analysis Workstation.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием методов описательной статистики и корреляционного анализа. Пол, возраст, наличие дислокации срединных структур, костной инвазии и выраженности перифокального отека сравнивались для обеих групп пациентов с использованием критерия χ^2 Пирсона. Значения показателей ADC , CBV , $rCBV$, CBF , $rCBF$, MTT сравнивали для обеих групп пациентов с использованием U-критерия Манна–Уитни. Оптимальное пороговое значение, которое может обеспечить чувствительность и специфичность, необходимые для дифференциации менингиомы от метастазов в твердой мозговой оболочке, было определено с помощью анализа ROC-кривых. Площадь под значениями ROC-кривой (AUC) рассчитывали для значений CBV , $rCBV$, CBF , $rCBF$. Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS (версия 24.0). Для всех тестов был установлен уровень альфа $p^* \leq 0,05$, $p^{**} \leq 0,01$, $p^{***} \leq 0,001$.

Результаты. В ходе работы выполнен анализ данных мпрМРТ 100 пациентов с последующим выделением двух групп на основе гистологического диагноза: 1-я группа — 50 случаев с менингиомами, 2-я группа — 50 случаев с дуральными сМТС.

В группе менингиом костная инвазия наблюдалась в 98% случаев ($n=49$). Наши данные указывают, что оболочечные сМТС поражают кость реже ($p<0,001$), чем менингиомы: костная инвазия метастазом наблюдалась лишь в 2% ($n=1$) случаев (рис. 1).

Дислокация срединных структур головного мозга у пациентов с менингиомами наблюдалась в 12% случаев ($n=6$), у пациентов с дуральными сМТС — в 22% случаев ($n=11$). Достоверных различий в отношении дислокации между группами пациентов выявлено не было ($p=0,169$).

В 60% случаев ($n=30$) перифокальный отек в 1-й группе отсутствовал, в 40% случаев перифокальный отек был выявлен: 20% ($n=10$) — легкой выражен-

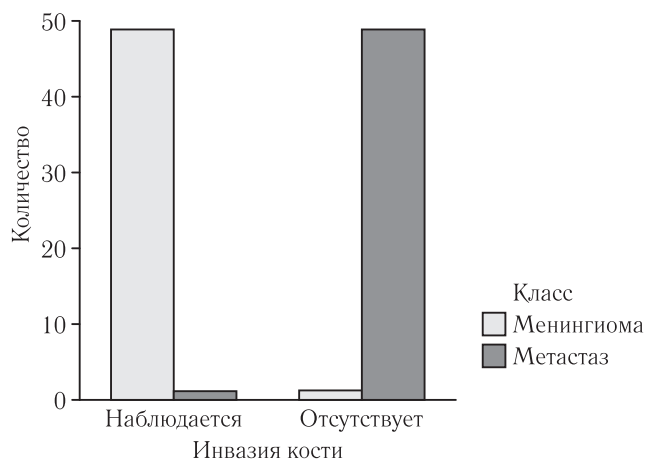
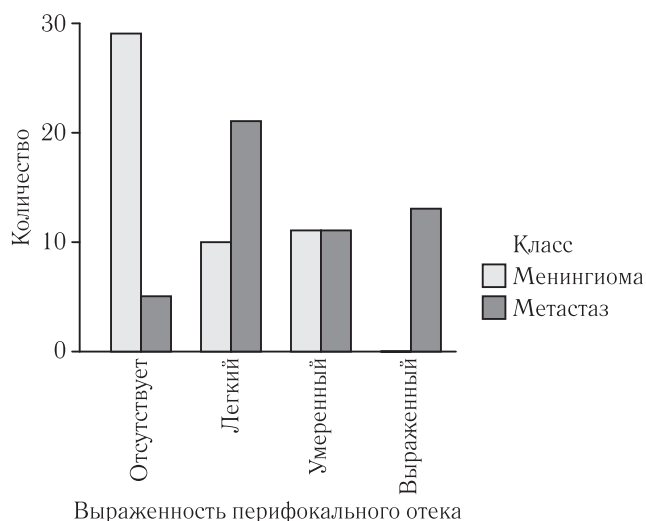


Рис. 1. Частота костной инвазии среди пациентов с менингиомами и солитарными оболочечными метастазами. Показана большая частота инвазии кости в случаях с менингиомами, чем в случаях с дуральными сМТС ($p<0,001$)

Fig. 1. The incidence of bone invasion in patients with meningiomas and solitary meningeal metastases. The prevalence of bone invasion was shown in cases of meningiomas compared to cases of dural SMTS ($p<0,001$)

ности, 20% ($n=10$) — умеренной выраженности. Перифокальный отек в группе пациентов с дуральными сМТС встречался достоверно чаще ($p<0,001$): у 48% пациентов ($n=24$) наблюдался умеренный и выраженный, у 42% ($n=21$) — легкий, а у 10% ($n=5$) отсутствовал (рис. 2).



Выраженность перифокального отека

Рис. 2. Выраженность перифокального отека среди пациентов с менингиомами и солитарными оболочечными метастазами. Показана большая выраженность перифокального отека у пациентов с метастазами, чем в случаях с менингиомами ($p<0,001$)

Fig. 2. The severity of perifocal edema in patients with meningiomas and solitary meningeal metastases. A greater severity of perifocal edema was shown in patients with metastases than in cases of meningioma ($p<0,001$)

Примеры мпрМРТ пациентов с менингиомами и пациентов с оболочечными сМТС показаны на рис. 3–6.

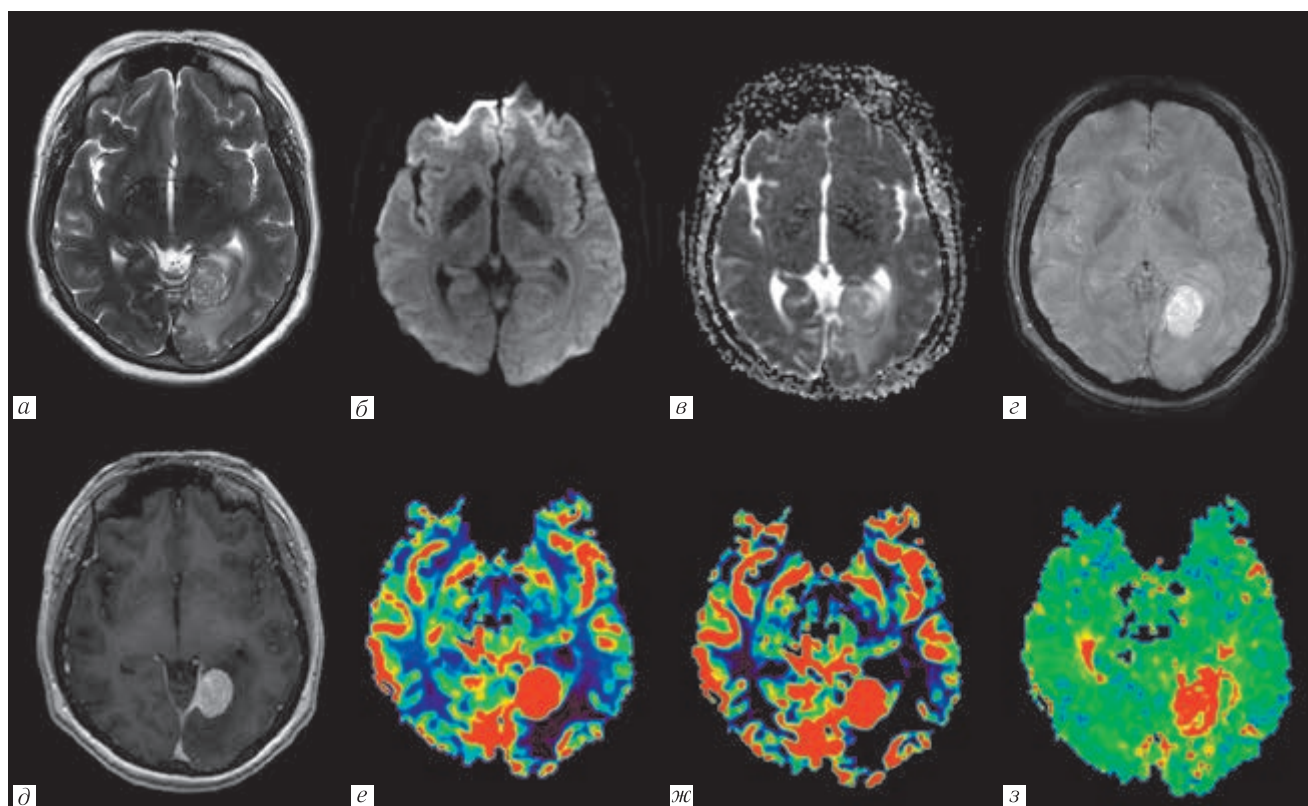


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента с менингиоэпителиальной менингиомой, WHO Grade 1: *а* — T2-ВИ; *б, в* — DWI, ADC; *г* — SWAN; *д* — T1-ВИ с контрастированием; *е* — CBV; *ж* — CBF; *з* — MTT. В затылочной области левого полушария на фоне умеренного вазогенного отека визуализируется четко ограниченная экстрамозговая масса, характеризующаяся гипоинтенсивным сигналом на T2-ВИ, интенсивным и гомогенным накоплением контрастного вещества, рестрикцией диффузии с соответствующими участками повышения значений объемного и скоростного мозгового кровотока, а также увеличением времени транзита крови. ИП SWAN указывает на наличие кортикальных дренирующих вен в структуре образования

Fig. 3. Brain MRI of a patient with meningotheelial meningioma, WHO Grade 1: *a* — T2-WI; *б, в* — DWI, ADC; *г* — SWAN; *д* — contrast-enhanced T1-WI; *е* — CBV; *ж* — CBF; *з* — MTT. A well-margined extraaxial mass is seen in the occipital region of the left hemisphere, with a background of moderate vasogenic edema, the lesion has a hypointense signal on T2-WI, intense and homogeneous accumulation of a contrast agent, diffusion restriction with corresponding areas of increased values of cerebral blood flow volume and velocity, as well as increased blood transit time. SWAN imaging sequence indicates the presence of cortical draining veins in the lesion

В группе менингиом среднее значение ADC составило $912,14 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($\text{СО} \pm 102,7 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$). Медиана CBV — 19,25 мл/100 г (ДИ 18,08–28,96 мл/100 г), медиана повышения показателя rCBV составила 4,1 раза (ДИ 4,09–5,46). Медиана показателя CBF составила 155 мл/100 г/мин (ДИ 157,48–206,65 мл/100 г/мин), медиана повышения показателя rCBF — 3,85 раза (ДИ 3,98–5,28). Медиана MTT — 11 секунд (ДИ 10,18–11,29 секунд).

В группе метастазов среднее значение ADC составило $867,67 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($\text{СО} \pm 138,6 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$). Медиана CBV — 39,85 мл/100 г (ДИ 36,50–46,83 мл/100 г), медиана повышения показателя rCBV — 7,15 раза (ДИ 6,64–7,80). Медиана CBF составила 293 мл/100 г/мин (ДИ 261,65–306,12 мл/100 г/мин), медиана повышения показателя rCBF составила 6,7 раза (ДИ 5,97–6,93). Медиана MTT — 10,85 секунды (ДИ 10,15–10,86 секунды).

По результатам сравнительного анализа были выявлены статистически значимые различия значе-

ний показателей CBV, rCBV, CBF и rCBF. В группе метастазов показатели перфузии были достоверно выше ($p < 0,001$).

По данным ADC и MTT различий выявлено не было ($p = 0,071$ и $p = 0,127$ соответственно). Результаты сравнения приведены в таблице и на рис. 7–10.

Определение пороговых значений перфузии (для показателей с достоверными различиями — CBV, rCBV, CBF, rCBF) для дифференцирования менингиом и метастазов в оболочки головного мозга проводилось путем построения ROC-кривых и поиска значений с наилучшими показателями чувствительности и специфичности (рис. 11–14).

Пороговое значение показателя CBV составило 28,25 мл/100 г. Чувствительность и специфичность метода — 76,5% и 78% соответственно.

Пороговое значение показателя rCBV равнялось 5,4. Чувствительность и специфичность метода — 74,5% и 82% соответственно.

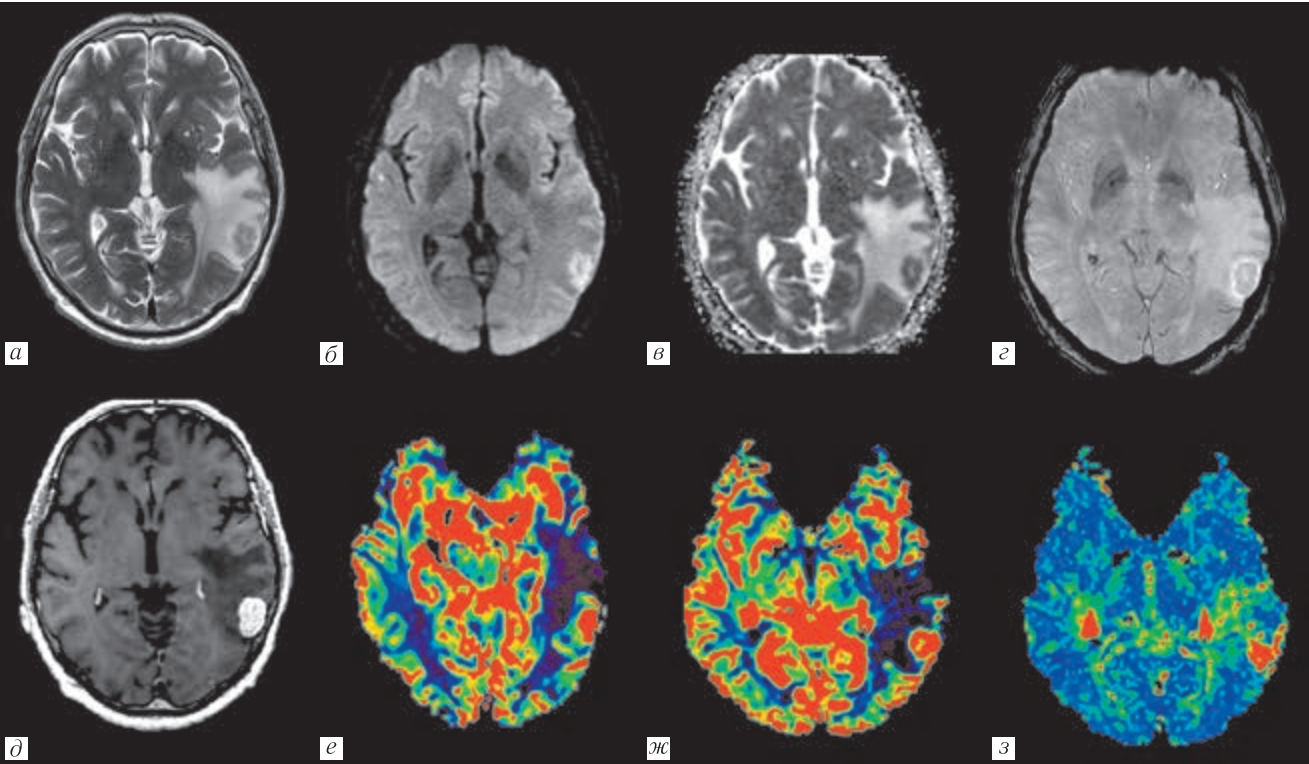


Рис. 4. МРТ головного мозга с солитарным дуральным метастазом аденокарциномы легкого: *а* — T2-ВИ; *б, в* — DWI, ADC; *г* — SWAN; *д* — T1-ВИ с контрастированием; *е* — CBV; *ж* — CBF; *з* — MTT. В левой височной области определяется экстрамозговое образование окруженное выраженной зоной перифокального отека, гомогенно копиющее контраст всем объемом, с ограничением диффузии по данным DWI и ADC, с отсутствием артефактов магнитной восприимчивости. На перфузионных картах отмечаются высокие значения показателей rCBV и rCBF и удлинением показателя MTT

Fig. 4. Brain MRI in a case of solitary dural metastasis of lung adenocarcinoma: *a* — T2-WI; *б, в* — DWI, ADC; *г* — SWAN; *д* — contrast-enhanced T1-WI; *е* — CBV; *ж* — CBF; *з* — MTT. There is an extraaxial mass in the left temporal region, surrounded by a pronounced area of perifocal edema, homogeneously accumulating contrast throughout the entire mass, with restricted diffusion according to DWI and ADC, with no susceptibility artifacts. Perfusion maps show high values of rCBV and rCBF and an increase in MTT

Таблица

Средние показатели измеряемого коэффициента диффузии (ADC), среднего времени прохождения крови (MTT), усредненные абсолютные (BF, BV) и нормированные (BFn, BVn) числовые показатели параметров кровотока в опухолях в зависимости от гистологической принадлежности

Table			
Average values of apparent diffusion coefficient (ADC), mean blood transit time (MTT), averaged absolute (BF, BV) and normalized (BFn, BVn) numerical parameters of blood flow in tumors depending on histological type			
Показатель	Менингиомы	Метастазы	p-lvl
ADC, $\times 10^{-6}$ мм ² /с	912,14 (CO $\pm$ 102,7)	867,67 (CO $\pm$ 138,6)	=0,071
BV, мл/100 г	19,25 (ДИ 18,08–28,96)	39,85 (ДИ 36,50–46,83)	<0,001
BVn	4,1 (ДИ 4,09–5,46)	7,15 (ДИ 6,64–7,80)	<0,001
BF, мл/100 г/мин	155,0 (ДИ 157,48–206,65)	293,0 (ДИ 261,65–306,12)	<0,001
BFn	3,85 (ДИ 3,98–5,28)	6,7 (ДИ 5,97–6,93)	<0,001
MTT, с	11,0 (ДИ 10,18–11,29)	10,85 (ДИ 10,15–10,86)	=0,127

Пороговое значение показателя CBF составило 217,9 мл/100 г/мин. Чувствительность и специфичность метода — 80,4% и 86% соответственно.

Пороговое значение показателя rCBF равнялось 5,6. Чувствительность и специфичность метода — 82,4% и 76% соответственно.

При указанных пороговых значениях всех перечисленных показателей перфузии, равных пороговому или меньше него, стоит прогнозировать менингиому.

Примеры гистологических и иммуногистохимических методов исследования пациентов с атипичной менингиомой Grade 2 (WHO 2021) и пациента с оболочечным сМТС аденокарциномы сигмовидной кишки показаны на рис. 15 и 16.

Обсуждение. Самая распространенная опухоль оболочек — менингиома, регулярно диагностируется на МРТ в качестве случайной находки. Большинство менингиом гистологически и биологически

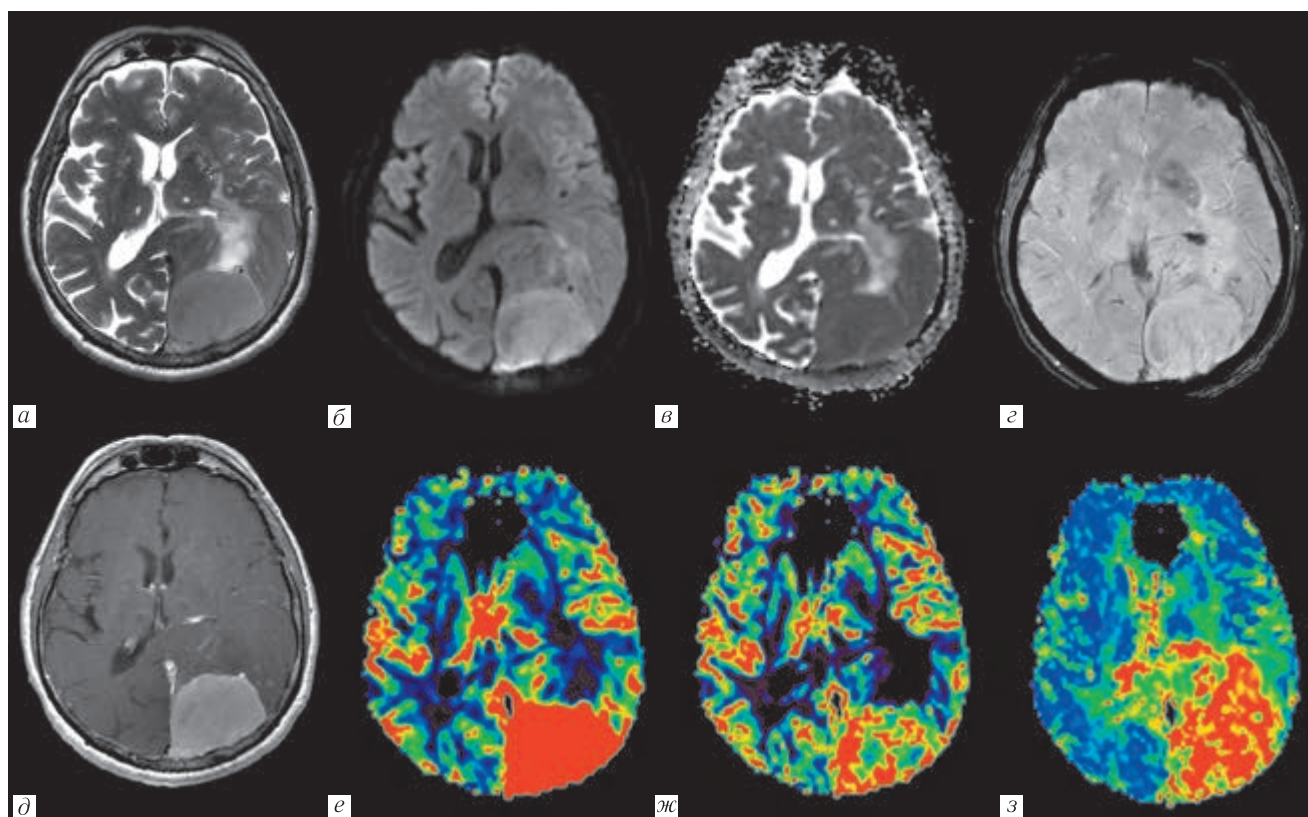


Рис. 5. МРТ головного мозга пациента с атипичной менингиомой, WHO Grade 2: *а* — T2-ВИ; *б, в* — DWI, ADC; *г* — SWAN; *д* — T1-ВИ с контрастированием; *е* — CBV; *ж* — CBF; *з* — MTT. В затылочной области левого полушария на фоне перифокального отека визуализируется крупная экстрамозговая опухоль с интенсивным и гомогенным накоплением парамагнетика, ограничением диффузии и повышением показателей объемного и скоростного мозгового кровотока, удлинением времени транзита крови. ИП SWAN демонстрирует наличие периферических дренирующих вен вокруг образования

Fig. 5. Brain MRI of a patient with atypical meningioma, WHO Grade 2: *a* — T2-WI; *б, в* — DWI, ADC; *г* — SWAN; *д* — contrast-enhanced T1-WI; *е* — CBV; *ж* — CBF; *з* — MTT. There is a large extraaxial mass in the occipital region of the left hemisphere, with a background of perifocal edema, demonstrating intense and homogeneous enhancement, diffusion restriction and an increase in of cerebral blood flow volume and velocity, and prolongation of blood transit time. The SWAN sequence demonstrates the presence of peripheral draining veins around the mass

доброкачественные, характеризуются неагрессивным, очень медленным ростом, низким риском рецидива (WHO Grade 1). Небольшие менингиомы клинически бессимптомны. Крупные опухоли и опухоли с перифокальным отеком оказывают масс-эффект, проявляются разнообразием симптомов, наиболее часто головными болями, парезами.

Данные наиболее крупного, одноцентрового исследования, включившего в анализ 1000 случаев с 2004 по 2010 г., показали, что 2% резецированных дуральных образований, первоначально расцененных радиологически и интраоперационно как менингиомы, оказались мимикрирующими патологиями, среди которых наибольшее количество составили МТС [14].

Точную встречаемость дуральных МТС сложно оценить. Карциноматозная инфильтрация ТМО выявляется у пациентов с первичным экстракраниальным ЗНО в 8–9% случаев и обычно в качестве поздней манифестации [12]. Около 20% дуральных МТС не вызывает симптомов. В остальных случаях наиболее часто встречаемые клиниче-

ские проявления — это симптомы повышенного внутричерепного давления, неврологический дефицит, судорожные припадки [12].

Как правило, дифференциальная диагностика менингиомы и метастазов рака в ЦНС не вызывает трудностей у нейроморфолога. В редких случаях на первичном этапе микроскопического исследования гистологических стеклопрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, четкая картина может складываться не сразу (рис. 17, 18).

В процессе малигнизации менингиома может приобретать «карциномоподобные» либо «меланомоподобные» черты как на уровне клеточной морфологии, так по структуре и строению в целом [14].

В зависимости от степени злокачественности может наблюдаться различная выраженность ядерного полиморфизма и митотической активности, утрата типичных для менингиом микроконцентрических и вихревых структур, псаммомных телец либо формирование псевдопапиллярной архитектуры, а клетки могут приобретать рабдоидную и светлоклеточную морфологию. В таких случаях патолог

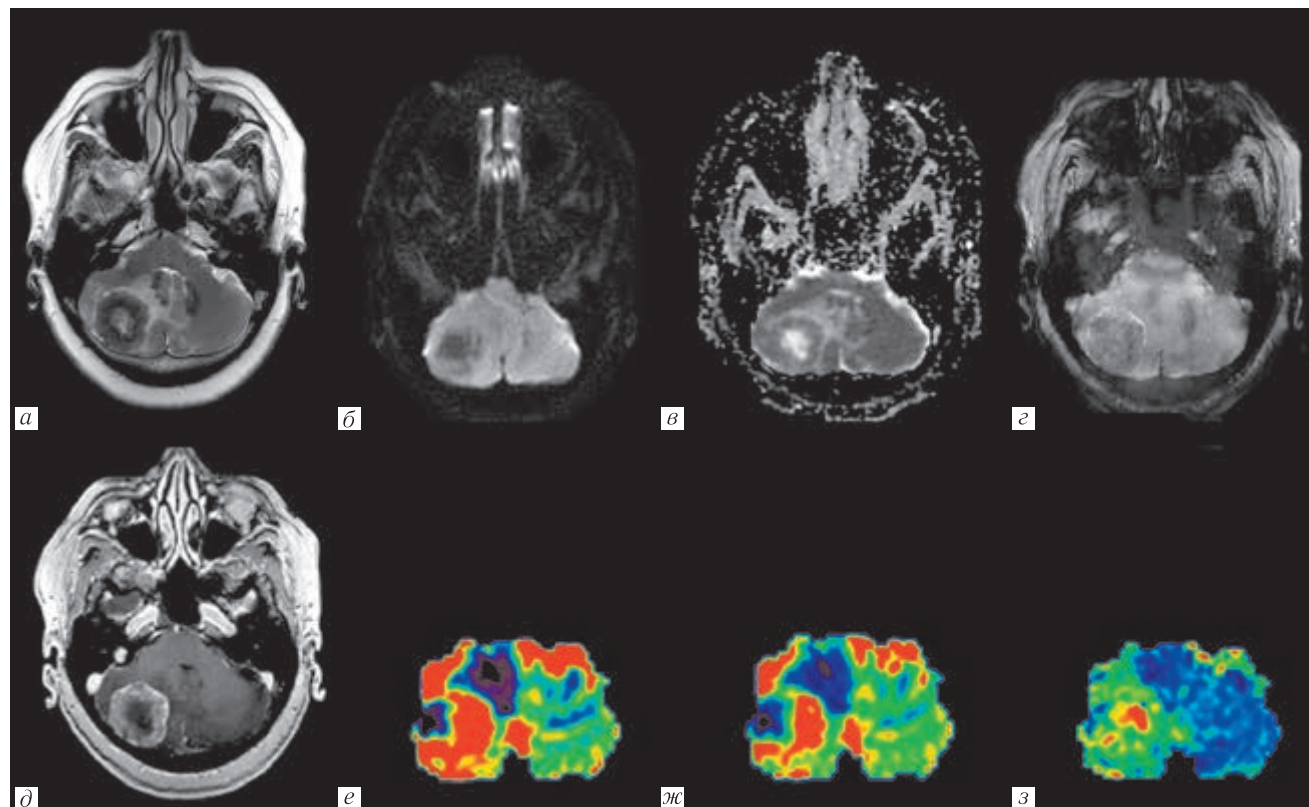


Рис. 6. МРТ головного мозга пациента с солитарным дуральным метастазом карциномы сигмовидной кишки: *a* — T2-ВИ; *б, в* — DWI, ADC; *г* — SWAN; *д* — T1-ВИ с контрастированием; *е* — CBV; *ж* — CBF; *з* — MTT. В области правой гемисферы мозжечка визуализируется экстрамозговое образование с гетерогенным контрастированием, рестрикцией диффузии, окруженное выраженной зоной отека. ИП SWAN указывает на наличие точечных артефактов магнитной восприимчивости за счет кровоизлияний и интратуморальных сосудистых шунтов. По результатам МР-перфузии определяются высокие значения rCBV и rCBF в структуре опухоли. Показатель MTT удлинён

Fig. 6. Brain MRI of a patient with solitary dural metastasis of sigmoid carcinoma: *a* — T2-WI; *б, в* — DWI, ADC; *г* — SWAN; *д* — contrast-enhancement T1-WI; *е* — CBV; *ж* — CBF; *з* — MTT. There is an extraaxial mass in the right hemisphere of the cerebellum, with heterogeneous contrast enhancement, diffusion restriction, surrounded by a pronounced area of edema. SWAN sequence indicates the presence of punctate susceptibility artifacts due to hemorrhages and intratumoral vascular shunts. MR perfusion demonstrated high values of rCBV and rCBF in the tumor. The MTT value is increased

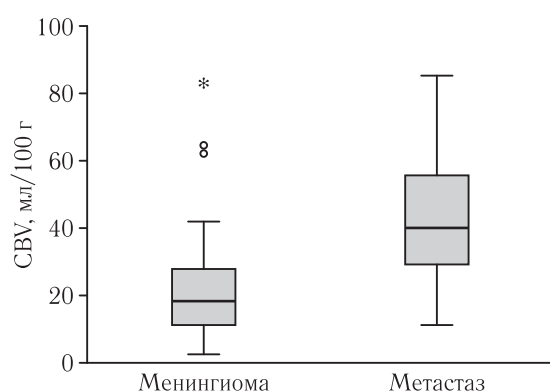


Рис. 7. Графики объема церебрального кровотока для менингиом и метастазов в оболочке головного мозга. Медиана CBV была значительно выше при метастазах, чем при менингиомах ($p < 0,001$). По оси Y отложены значения объема церебрального кровотока в мл/100 г

Fig. 7. Graphs of cerebral blood flow volume for meningiomas and meningial metastases. The median CBV was significantly higher for metastases compared to meningiomas ($p < 0.001$). The Y-axis plots the values of cerebral blood flow volume in ml/100g

использует метод иммуногистохимического исследования для определения гистогенеза опухоли. При клинической необходимости проводятся молекулярно-генетические методы исследования.

В своем большинстве менингиомы экспрессируют такие маркеры, как Somatostatin receptor 2a (SSTR2a), EMA, Vimentin, Progesteron receptor. Ядерная экспрессия последнего снижается при повышении степени злокачественности опухоли [15]. До 33% менингиом экспрессируют S100 протеин [16].

Иммунный фенотип метастазов значительно разнится в зависимости от типа первичной опухоли. Поскольку некоторые из вышеперечисленных маркеров могут быть позитивны и в метастазах, для проведения дифференциальной диагностики, определения первичного очага обычно требуется комбинация цитокератинов, особенно, pankeratin cocktail (AE1/AE3), который негативен в менингиомах в 94% [16].

С радиологической точки зрения, типичная менингиома и типичный метастаз — две существенно отличающиеся друг от друга опухоли при рутинной МРТ.

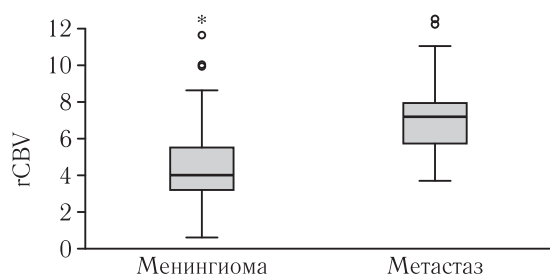


Рис. 8. Графики нормализованного объема церебрального кровотока для менингиом и метастазов в оболочки головного мозга. Медиана повышения значений показателя rCBV была значительно выше при метастазах, чем при менингиомах ($p < 0,001$). По оси Y отложено отношение объема церебрального кровотока в ROI к нормальному белому веществу полуовального центра, представляющее нормализованный объем церебрального кровотока

Fig. 8. Graphs of the normalized cerebral blood flow volume for meningiomas and meningeal metastases. The median increase in rCBV was significantly higher for metastases than for meningiomas ($p < 0.001$). The y-axis represents the ratio of cerebral blood flow volume in the ROI to the normal white matter of the semioval center, representing the normalized cerebral blood flow volume

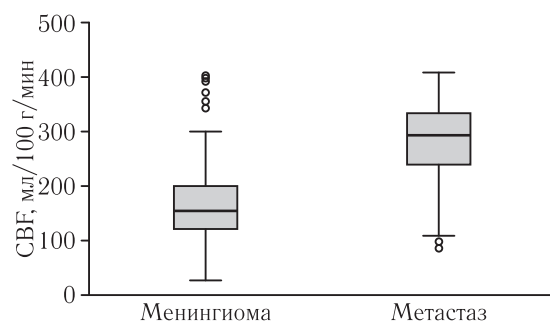


Рис. 9. Графики скорости церебрального кровотока для менингиом и метастазов в оболочки головного мозга. Медиана CBF была значительно выше при метастазах, чем при менингиомах ($p < 0,001$). По оси Y отложены значения скорости церебрального кровотока в мл/100 г/мин

Fig. 9. Graphs of cerebral blood flow velocity for meningiomas and meningeal metastases. Median CBF was significantly higher for metastases than for meningiomas ($p < 0.001$). The Y-axis plots the values of cerebral blood flow velocity in ml/100g/min

Доброкачественные менингиомы имеют близкую к сферической (globoid) или бляшкообразную, стеющую вдоль ТМО (en plaque) конфигурацию. Часто менингиомы очерчены от мозговой паренхимы ликворной щелью, иногда содержащей подавленные внемозговые сосуды (CSF-vascular cleft). Характерным для менингиом является наличие почти всегда выраженного и гомогенного контрастного усиления, сопровождающегося непатогномичным реактивным утолщением ТМО в виде «дурального хвоста» (dural tail), видимого в 60–

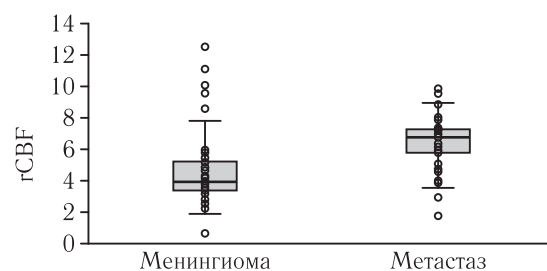


Рис. 10. Графики нормализованной скорости церебрального кровотока для менингиом и метастазов в оболочки головного мозга. Медиана rCBF была значительно выше при метастазах, чем при менингиомах ($p < 0,001$). По оси Y отложено отношение скорости церебрального кровотока в ROI к нормальному белому веществу полуовального центра, представляющее нормализованную скорость церебрального кровотока

Fig. 10. Graphs of normalized cerebral blood flow velocity for meningiomas and meningeal metastases. The median rCBF was significantly higher for metastases than for meningiomas ($p < 0.001$). The y-axis represents the ratio of cerebral blood flow velocity in the ROI to the normal white matter of the semioval center, representing the normalized cerebral blood flow velocity

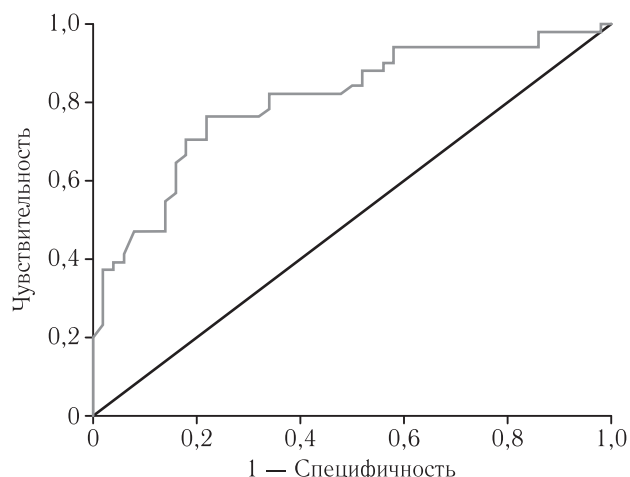


Рис. 11. Площадь под ROC-кривой (AUC), соответствующей CBF для дифференциации менингиом и метастазов, составила $0,805 \pm 0,44$ с 95% ДИ $0,719 - 0,890$ ($p < 0,001$). Пороговое значение CBF равно 28,25 мл/100 г. При значениях CBF равных или меньших пороговому — прогнозируется наличие менингиомы у пациента. Чувствительность и специфичность метода — 76,5% и 78% соответственно

Fig. 11. The area under the ROC curve (AUC) representing CBF for differentiation of meningiomas and metastases was 0.805 ± 0.44 with 95% CI: $0.719 - 0.890$ ($p < 0.001$). The threshold value for CBF is 28.25 ml/100g. If the CBF values are equal to or less than the threshold, the patient is predicted to have a meningioma. Sensitivity and specificity of the method are 76.5% and 78%, respectively

72% случаев [17]. Около четверти менингиом содержат кальцинаты, наличие которых ассоциировано с медленным темпом роста и низкой степенью

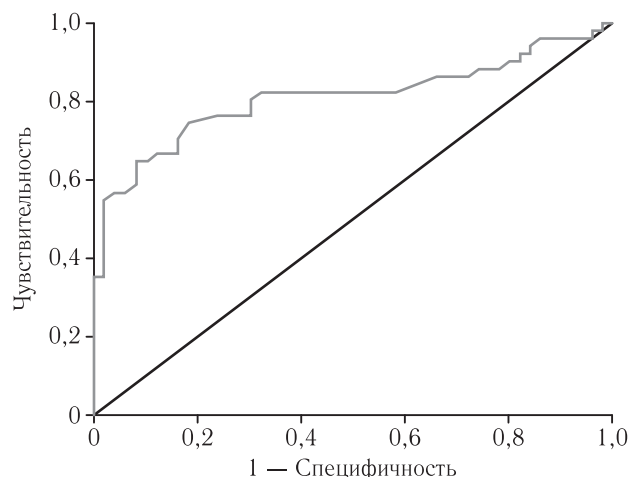


Рис. 12. Площадь под ROC-кривой (AUC), соответствующей rCBV для дифференциации менингиом и метастазов, составила $0,811 \pm 0,46$ с 95% ДИ 0,722–0,900 ($p < 0,001$). Пороговое значение rCBV равно 5,4. При значениях rCBV равных или меньших пороговому — прогнозируется наличие менингиомы у пациента. Чувствительность и специфичность метода — 74,5% и 82% соответственно

Fig. 12. The area under the ROC curve (AUC) representing rCBV for differentiation of meningiomas and metastases was 0.811 ± 0.46 with a 95% CI: 0.722–0.900 ($p < 0.001$). The threshold value of rCBV is 5.4. If rCBV values are equal to or less than the threshold value, the presence of meningioma was predicted. Sensitivity and specificity of the method — 74.5% and 82%, respectively

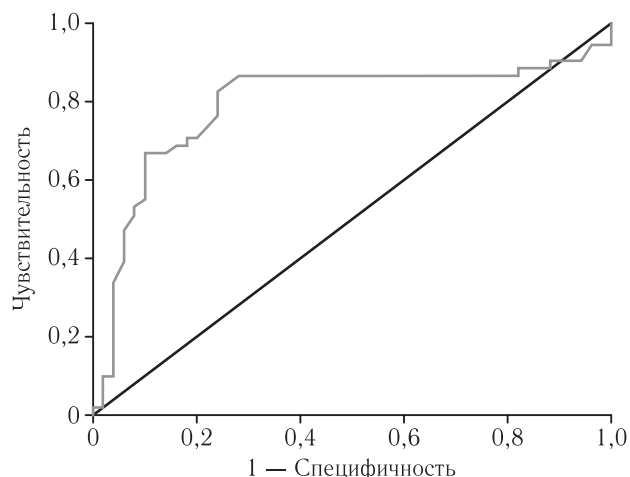


Рис. 14. Площадь под ROC-кривой (AUC), соответствующей rCBF для дифференциации менингиом и метастазов, составила $0,79 \pm 0,5$ с 95% ДИ 0,692–0,888 ($p < 0,001$). Пороговое значение rCBF равно 5,6. При значениях rCBF равных или меньших пороговому — прогнозируется наличие менингиомы у пациента. Чувствительность и специфичность метода — 82,4% и 76% соответственно

Fig. 14. The area under the ROC curve (AUC) representing rCBF for differentiating meningiomas from metastases was 0.79 ± 0.5 with 95% CI: 0.692–0.888 ($p < 0.001$). The threshold value of rCBF is 5.6. If rCBF values are equal to or less than the threshold value, the presence of meningioma is predicted. Sensitivity and specificity of the method — 82.4% and 76%, respectively

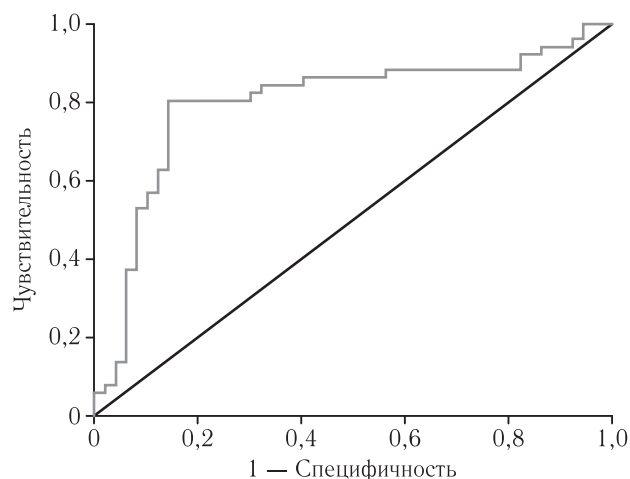


Рис. 13. Площадь под ROC-кривой (AUC), соответствующей CBF для дифференциации менингиом и метастазов, составила $0,8 \pm 0,48$ с 95% ДИ 0,706–0,894 ($p < 0,001$). Пороговое значение CBF равно 217,9 мл/100 г/мин. При значениях CBF равных или меньших пороговому — прогнозируется наличие менингиомы у пациента. Чувствительность и специфичность метода — 80,4% и 86% соответственно

Fig. 13. The area under the ROC curve (AUC) representing CBF for differentiating meningiomas from metastases was 0.8 ± 0.48 with a 95% CI: 0.706–0.894 ($p < 0.001$). The threshold value for CBF is 217.9 ml/100g/min. If the CBF values are equal to or less than the threshold, the patient is predicted to have a meningioma. Sensitivity and specificity of the method are 80.4% and 86%, respectively

злокачественности [18]. Кровоизлияния не характерны для менингиом. В 20% случаев кость, на которой находится основание менингиомы, демонстрирует фокальный реактивный гиперостоз в виде шипа [19]. Поскольку центр менингиомы кровоснабжается через ножку в месте прикрепления к ТМО из ветвей наружной сонной артерии (например, из средней менингеальной артерии), питающая артерия лучисто ветвится из одной точки на периферию опухоли, создавая рисунок в виде «солнечных лучей» или «спицевого колеса» на T2-WI, постконтрастных T1-WI. Менингиомы могут прорастать в смежную кость и даже скальп, в просвет дурального синуса или обволакивать нервы и артерии, типично обуславливая стеноз последних. Более 50% менингиом имеет перитуморальный вазогенный отек [20].

На DWI менингиомы выглядят как клеточные опухоли, так как демонстрируют высокий сигнал. Считается, что злокачественные менингиомы отличаются более низкими значениями ADC, однако доброкачественные менингиомы также могут иметь схожие числа показателя диффузии, что создает путаницу [21].

Менингиомы — это высоко васкуляризированные опухоли. Хирургическая резекция менингиомы сопряжена с высоким риском кровопотери, которая может составлять от 200 мл до 2,2 л [22]. При PWI

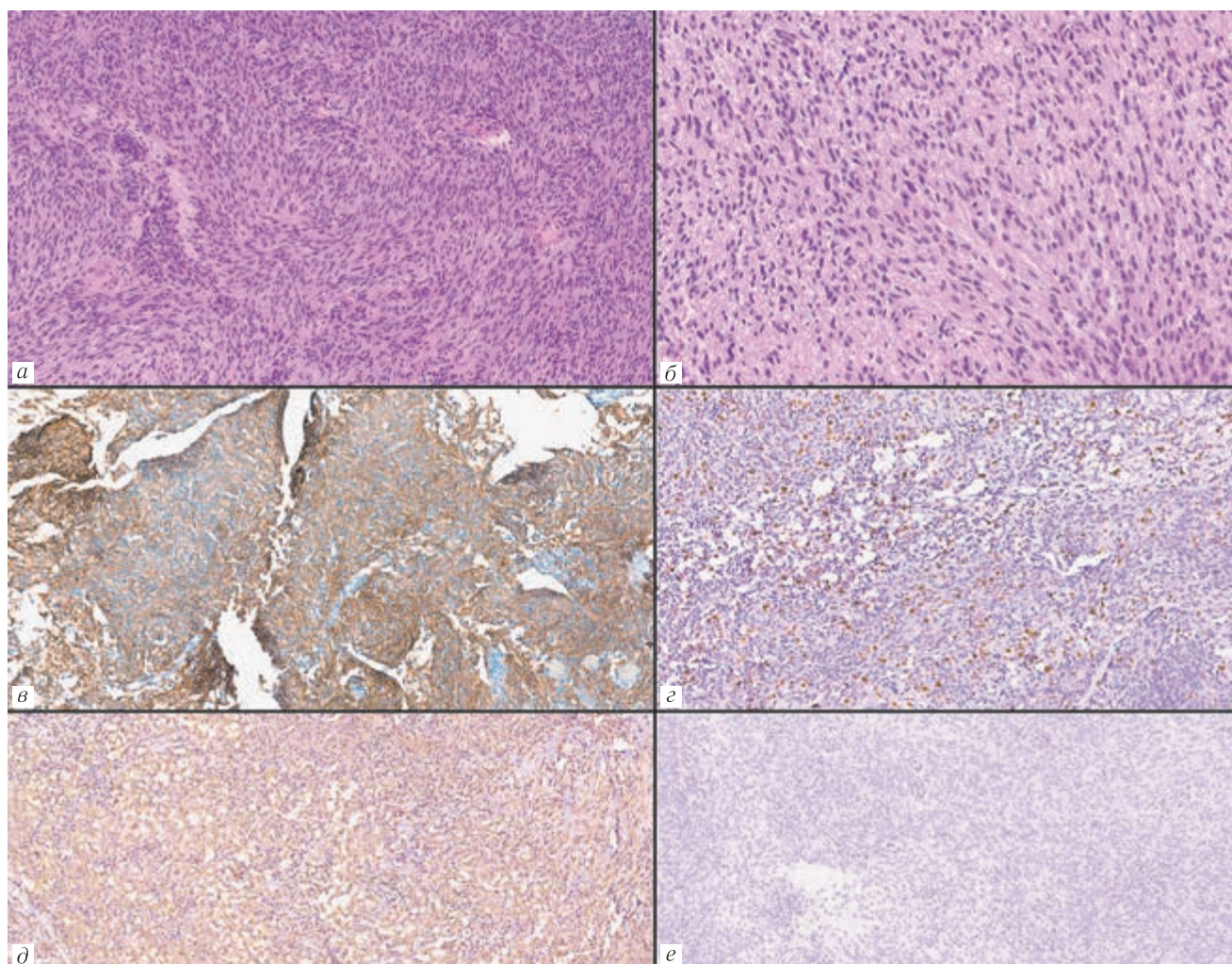


Рис. 15. Пациент с атипичной менингиомой WHO Grade 2. При исследовании серии стеклопрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином (а, б), определяется опухолевая ткань, построенная из арахноидэндотелиальных клеток. Клеточность повышена. Ядра преимущественно округло-овальные либо слегка вытянутой формы с мелким центрально расположенным ядрышком. Цитоплазма варьирует по тинкториальным свойствам от оптически прозрачной до светло-оксифильной. Клетки располагаются сплошными полями с формированием разнонаправленных завихрений. В наиболее клеточных зонах встречаются фигуры митозов до 4–5 фигур на 10ПЗ ($\times 40$). Строма неравномерно выражена, богата коллагеном. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют Vimentin (в), неравномерно диффузно anti-EMA (г). Полное отсутствие экспрессии panke-ratin AE1/AE3 (д). Индекс пролиферации по Ki-67 — 10% (е)

Fig. 15. Patient with atypical WHO Grade 2 meningioma. Examination of a series of hematoxylin and eosin stained pathology slides (a, б) reveals tumor tissue consisting of arachnoid endothelial cells. Cellularity is increased. The nuclei are predominantly round-oval or slightly elongated with a small centrally located nucleolus. The cytoplasm's tinctorial properties vary from optically transparent to lightly oxyphilic. The cells are located in continuous fields forming multidirectional vortices. In the most cellular areas, mitotic figures are up to 4–5 figures per 10 pts ($\times 40$). The stroma is unevenly expressed, rich in collagen. On immunohistochemical examination, tumor cells express Vimentin (в), non-uniformly diffuse anti-EMA (г). There is a complete absence of panke-ratin AE1/AE3 expression (д) Ki-67 proliferation index — 10% (е)

менингиомы показывают повышенные значения гСВВ, немного различающиеся в зависимости от гистологического подтипа [23].

Интрааксиальные сМТС в преобладающем большинстве случаев легко отличимы от менингиом по данным мпРМТ и имеют ряд типичных визуализационных характеристик. МТС, как правило, располагаются на границе серого и белого вещества и в пограничных зонах между территориями артериальных бассейнов, сопровождаются умеренно выра-

женным вазогенным отеком. Для МТС типичен кольцевидный паттерн контрастирования с центральной зоной некроза, кровоизлияниями.

Средние значения ADC в пределах $919,4 \pm 200 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Характерны повышенные показатели перфузии по периферии образования [24].

По мнению ряда авторов [25, 26], дуральные МТС могут выглядеть идентично менингиомам, и любое оболочечное поражение подлежит дифференциальной диагностике.

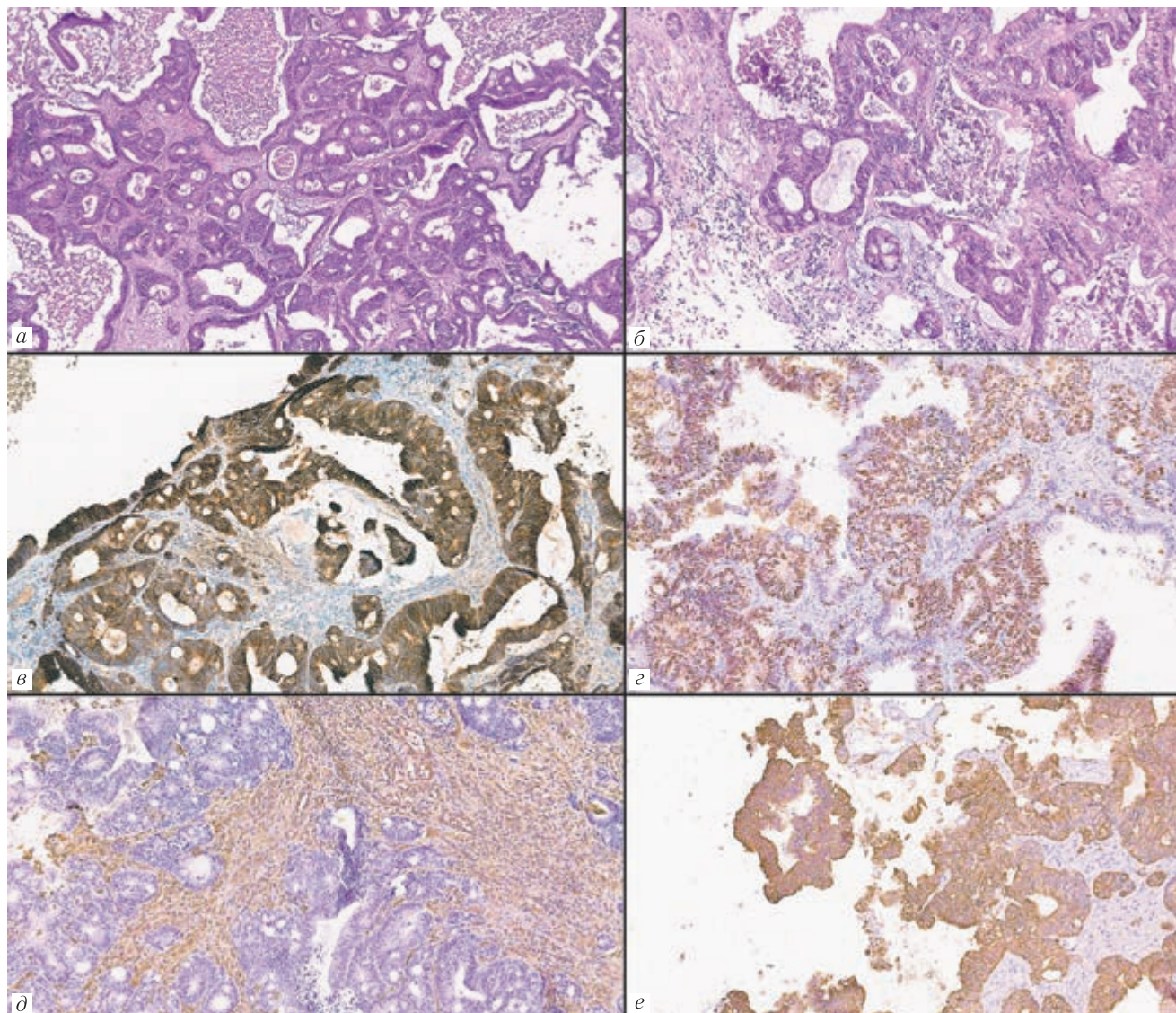


Рис. 16. Пациент с метастазом аденокарциномы сигмовидной кишки. При исследовании серии стеклопрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином (*а, б*), определяется опухолевая ткань, построенная из атипичных клеток эпителиального вида с явлениями выраженного ядерного полиморфизма. Ядерно-цитоплазматическое отношение повышено. Рисунок хроматина неоднородный, смазанный. Встречаются многочисленные патологические митозы, 1–2 фигуры в каждом поле зрения ($\times 40$). Клетки формируют крибровые и тубулярные железистые структуры.

Строма с миксоидными изменениями, выражена скудно, инфильтрирована малыми лимфоцитами. Обширные некрозы по всем полям зрения. Опухолевые клетки тотально экспрессируют anti-EMA (*в*) и pankeratin AE1/AE3 (*г*), экспрессия Vimentin в стромальном компоненте (*д*), индекс пролиферативной активности Ki-67 — 50% (*е*)

Fig. 16. A patient with metastatic adenocarcinoma of the sigmoid colon. Examination of a series of hematoxylin and eosin stained pathology slides (*a, б*) shows tumor tissue, consisting of atypical epithelial cells with manifestations of pronounced nuclear polymorphism. The nuclear-cytoplasmic ratio is increased. The chromatin pattern is irregular, indistinct. There are numerous pathological mitoses, 1–2 figures in each field of view ($\times 40$). Cells form cribriform and tubular glandular structures. Stroma shows myxoid changes, is poorly expressed, infiltrated with small lymphocytes. Extensive necrosis in all fields of view. Tumor cells totally express anti-EMA (*в*) and pankeratin AE1/AE3 (*г*), Vimentin expression in the stromal component (*д*), Ki-67 proliferative activity index is 50% (*е*)

Дуральные сМТС обычно проявляются в виде фокального узлового утолщения твердой мозговой оболочки, сопровождающегося перифокальным вазогенным отеком переменной выраженности, не связанным с размером образования. Обширный отек оказывает масс-эффект, сдавливает паренхиму мозга [27]. В редких случаях отек может отсутствовать. На постконтрастных сериях оболочечные МТС демонстрируют интенсивное накопление парамагнетика.

В половине случаев встречается феномен «дурального хвоста», иногда наблюдаются кровоизлияния в структуре опухоли.

Ряд авторов считают, что дуральные МТС чаще демонстрируют облегченную диффузию [12, 28, 29]. Небольшое количество исследований выявило корреляцию между низкими значениями ADC и низкой дифференцировкой метастазов, повышенной клеточностью [30]. Существуют и другие исследования,

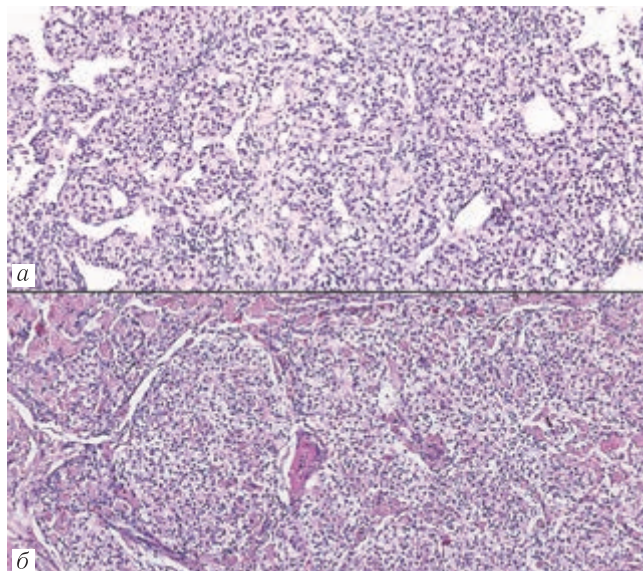


Рис. 17. *a* — Метастаз светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 20$; *б* — светлоклеточная менингиома, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 20$; клетки имеют схожую морфологию по форме и размеру, цитоплазма в обоих случаях оптически прозрачная, клетки располагаются сплошными полями, местами стромальный компонент очерчивает мелкие дольчатые структуры

Fig. 17. *a* — Metastasis of clear cell renal cell carcinoma, staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 20$; *б* — clear cell meningioma, stained with hematoxylin and eosin, magnification $\times 20$; cells have a similar morphology in shape and size, the cytoplasm is optically transparent in both cases, the cells form continuous areas, in some places the stromal component outlines small lobulated structures

отрицающие какую-либо корреляцию между значениями ADC и гистологической природой метастаза [31].

Перфузия метастазов варьируется в зависимости от природы первичного очага и может быть как гипо-, так и гиперваскулярной. Большинство метастазов, в частности метастазы карциномы почки, меланомы, метастазы нейроэндокринной карциномы, являются гиперваскулярными. По данным исследований Kremer и соавт. и Furtner и соавт. с небольшой выборкой пациентов, дуральные МТС менее васкуляризованные, чем менингиомы [32, 33]. Работы Fink и соавт. и Bendini и соавт. показали, что значения показателей rCBF и rCBV могут быть схожим с показателями менингиом на перфузионных картах [29, 34]. Lui и соавт. на основании анализа 12 случаев менингиом и 8 случаев метастазов не выявили статистически значимых различий rCBV и МТТ между исследуемыми группами [32].

Несмотря на гистологические и радиологические различия, встречаются ситуации, когда менингиомы и дуральные сМТС выглядят на МРТ похоже и дифференциальный диагноз между этими опухолями на основании только визуализации неоднозначен. Помимо этого, анамнез заболевания не всегда

исчерпывающий, а архивные данные могут быть недоступны, что лишает возможности оценить динамику роста. Предоперационное разграничение требуется для определения тактики лечения: динамическое наблюдение, хирургическая резекция, дообследование для поиска первичного очага и стадирования, адъювантная терапия. Интрадуральные МТС,

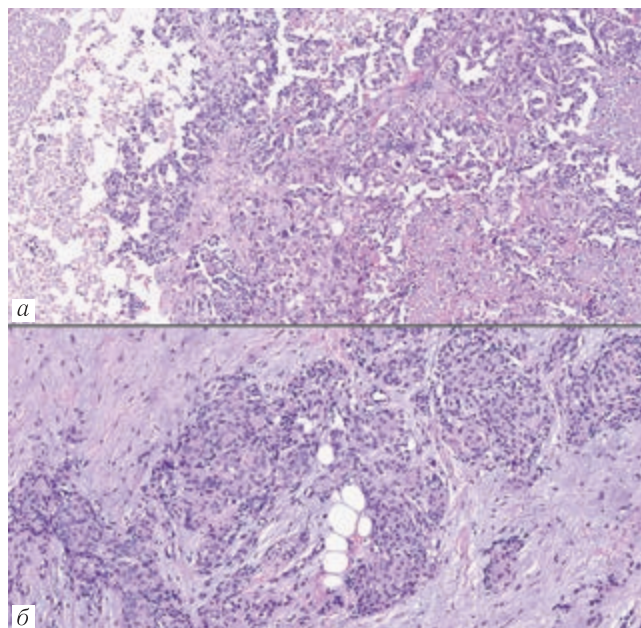


Рис. 18. *a* — Метастаз ацинарной аденокарциномы предстательной железы, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 20$ — клетки крупного размера с железиистой морфологией, ядра полиморфные по форме и размеру, цитоплазма очерчена, оптически светлая, варьирует по объему, умеренная лимфоцитарная инфильтрация, слева и справа сплошные поля некрозов; *б* — менинготелиальная менингиома, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 20$ — клетки среднего размера, однотипного строения, арахноидэндотелиального вида, формируют типичные микроконцентрические структуры, ядра округло-овальные, мономорфные; строма волокнистая, хорошо выражена

Fig. 18. *a* — Metastasis of acinar prostatic adenocarcinoma, stained with hematoxylin and eosin, magnification $\times 20$ — large cells with glandular morphology, nuclei are polymorphic in shape and size, the cytoplasm is outlined, optically clear, varies in volume, there is moderate lymphocytic infiltration, and areas of necrosis on the left and right; *б* — meningothelial meningioma, stained with hematoxylin and eosin, magnification $\times 20$ — cells of medium size, similar cell structure, arachnoid endothelial appearance, form typical microconcentric structures, nuclei are round-oval, monomorphic; stroma is fibrous and well pronounced

в отличие от паренхиматозных и лептоменингеальных МТС, локализованы за пределами гематоэнцефалического барьера, благодаря чему остаются подвержены влиянию системной химиотерапии [27]. И поэтому поиск надежных радиологических маркеров, позволяющих дифференцировать дуральный МТС, необходим в клинической практике.

В таких ситуациях рентгенолог старается увеличить специфичность дополнительными инструментами и выполнить мультипараметрическое исследование, в частности DWI/ADC и PWI. Согласно нашим данным, статистически значимых различий между средними значениями ADC и МТТ менингиом и дуральных сМТС не выявлено. При анализе перфузионных показателей (CBV, rCBV, CBF, rCBF) опухолей пациентов выборки была установлена противоположная данным Kremer и соавт. и Furtner и соавт. закономерность: показатели перфузии дуральных сМТС оказались выше таковых у менингиом. Удалось найти пороговое значение показателя CBF, превышение которого позволяет прогнозировать дуральный сМТС с чувствительностью и специфичностью в районе 90% (80,4% и 86%).

Заключение. Диффузионно-взвешенные изображения не являются надежными критериями при

дифференцировании менингиом и дуральных сМТС и не должны влиять на предполагаемый по визуализации диагноз. Методика оценки перфузии оболочечного поражения позволяет прогнозировать метастаз с чувствительностью и специфичностью, близкой к 80–90%, и заслуживает внимания при постановке диагноза. В перспективе для уменьшения количества ложноотрицательных и ложноположительных результатов мпМРТ требует внесения в протокол дополнительных критериев. Поскольку дуральные МТС отличаются от менингиом выраженностью неангиогенеза и, соответственно, большей проницаемостью сосудов, потенциально уточняющим критерием для разграничения дуральных поражений может оказаться методика оценки проницаемости сосудов (параметр wash-in при динамическом контрастном усилении).

Сведения об авторах:

Талыбов Рустам Сабирович — врач-рентгенолог, заведующий отделением Областной клинической больницы № 2; 625039, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; e-mail: rustam230789@gmail.com; ORCID 0000–0003–3820–2057;

Трофимова Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; e-mail: ttrofimova@groupmnc.ru; ORCID 0000–0003–4871–2341;

Тамразов Расим Ильхамович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54, ORCID 0000–0002–6831–6971;

Швецов Иван Владимирович — кандидат медицинских наук, и.о. главного врача Областной клинической больницы №2; 625039, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; e-mail: shved1906@mail.ru; ORCID 0000–0001–9761–1198;

Мочалов Вадим Васильевич — врач-рентгенолог, Областная клиническая больница № 2; 625039, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; e-mail: Luther1992@gmail.com; ORCID 0000–0003–0608–8915;

Спасенников Владислав Владимирович — студент VI курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: acrispire@gmail.com; ORCID 0000–0002–1180–4886;

Дубошинский Роман Игоревич — студент VI курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: tf2bunnyhopper@gmail.com; ORCID 0000–0002–2782–514.

Information about authors:

Rustam S. Talybov — Radiologist, Head of the Regional clinical hospital № 2, 625039, Tyumen, Melnikaite St., 75; e-mail: rustam230789@gmail.com; ORCID 0000–0003–3820–2057;

Tatyana N. Trofimova — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, the Federal State Budgetary Institution of Science «The Institute of the Human Brain of N. P. Bekhtereva, RAS, Chief Scientific Officer of Neuroimaging Laboratory, 197376, St. Petersburg, 9, Academician Pavlov St; e-mail: ttrofimova@groupmnc.ru; ORCID 0000–0003–4871–2341;

Rasim I. Tamrazov — Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Oncology with a course of radiation diagnostics and radiation therapy Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Odesskaya st. 54, ORCID 0000–0002–6831–6971;

Ivan V. Svetsov — Cand. of Sci. (Med.), Head physician of the Regional clinical hospital № 2, 625039, Tyumen, Melnikaite St., 75; e-mail: shved1906@mail.ru; ORCID 0000–0001–9761–1198;

Vadim V. Mochalov — Radiologist, Regional clinical hospital № 2, 625039, Tyumen, Melnikaite St., 75; e-mail: luther1992@gmail.com; ORCID 0000–0003–0608–8915;

Vladislav V. Spasennikov — sixth year student Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Odesskaya st. 54; e-mail: acrispire@gmail.com; ORCID 0000–0002–1180–4886;

Roman I. Duboshinsky — sixth year student Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Odesskaya st. 54; e-mail: tf2bunnyhopper@gmail.com; ORCID 0000–0002–1180–4886.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *Т.Н. Трофимова, Р.С. Талыбов, И.В. Швецов*; сбор и математический анализ данных — *Р.И. Тамразов, В.В. Мочалов, В.В. Спасенников, Р.И. Дубошинский*; подготовка рукописи — *Р.С. Талыбов, Т.Н. Трофимова, И.В. Швецов*.

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: *RST, TNT, IVS* aided in the concept and plan of the study; *RIT, VVM, VVS, RID* provided collection and mathematical analysis of data; *RST, TNT, IVS* preparation of the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики: информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ ТО «МКМЦ Медицинский город» (Тюмень, Россия), протокол № 01/-10-2022 от 01.10.2022 г.

Adherence to ethical standards: informed consent is obtained from each of the patient. The study was approved by the Ethics Committee the Meditsinskii gorod (Tyumen, Russia), protocol No 01/-10-2022 от 01.10.2022.

Поступила/Received: 07.11.2022.

Принята к печати/Accepted: 24.02.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dolecek T.A., Propp J.M., Stroup N.E., Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009 // *Neuro-Oncology*. 2012. Vol. 6. P. 1–49. doi: 10.1093/neuonc/nos218.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Neuro-Oncology*. 2021. Vol. 23, No. 8. P. 1231–1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- Olar A., Wani K.M., Sulman E.P., Mansouri A., Zadeh G., Wilson C.D., DeMonte F., Fuller G.N., Aldape K. D. Mitotic Index is an Independent Predictor of Recurrence-Free Survival in Meningioma // *Brain pathology*. 2015. Vol. 25, No. 3. P. 266–275. doi: 10.1111/bpa.12174.
- Perry A., Scheithauer B.W., Stafford S.L., Lohse C.M., Wollan P.C. «Malignancy» in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications // *Cancer*. 1999. Vol. 85, No. 9. P. 2046–2056. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990501)85:9<2046::aid-cnrc23>3.0.co;2-m
- Sughrue M.E., Sanai N., Shangari G., Parsa A.T., Berger M.S., McDermott M.W. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas // *Journal of neurosurgery*. 2010. Vol. 113, No. 2. P. 202–209. doi: 10.3171/2010.1.JNS09114.
- Marciscano A.E., Stemmer-Rachamimov A.O., Niemierko A., Larvie M., Curry W.T., Barker F.G., Martuza R.L., McGuone D., Oh K.S., Loeffler J.S., Shih H.A. Benign meningiomas (WHO Grade I) with atypical histological features: correlation of histopathological features with clinical outcomes // *Journal of neurosurgery*. 2016. Vol. 124, No. 1. P. 106–114. doi: 10.3171/2015.1.JNS142228.
- Fox B.D., Cheung V.J., Patel A.J., Suki D., Rao G. Epidemiology of metastatic brain tumors // *Neurosurgery clinics of North America*. 2011. Vol. 22, No. 1. P. 1–v. doi: 10.1016/j.nec.2010.08.007.
- Valiente M., Ahluwalia M.S., Boire A., Brastianos P.K., Goldberg S.B., Lee E.Q., Le Rhun E., Preusser M., Winkler F., Soffietti R. The Evolving Landscape of Brain Metastasis // *Trends in cancer*. 2018. Vol. 4, No. 3. P. 176–196. doi: 10.1016/j.trecan.2018.01.003.
- Preusser M., Capper D., Ilhan-Mutlu A., Berghoff A.S., Birner P., Bartsch R., Marosi C., Zielinski C., Mehta, M.P., Winkler F., Wick W., von Deimling A. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies // *Acta neuropathologica*. 2012. Vol. 123, No. 2. P. 205–222. doi: 10.1007/s00401-011-0933-9.
- Gaspar L., Scott C., Rotman M., Asbell S., Phillips T., Wasserman T., McKenna W.G., Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997. Vol. 37, No. 4. P. 745–751. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0.
- Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., Vecchione-Koval T., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014 // *Neuro-oncology*. 2017. Vol. 19, No. 5. P. 1–88. doi: 10.1093/neuonc/nox158.
- Laigle-Donadey F., Taillibert S., Mokhtari K., Hildebrand J., Delattre J.Y. Dural metastases // *Journal of Neuro-oncology*. 2005. Vol. 75, No. 1. P. 57–61. doi: 10.1007/s11060-004-8098-1.
- Gavrilovic I.T., Posner J.B. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology // *Journal of neuro-oncology*. Vol. 75, No. 1. P. 5–14. doi: 10.1007/s11060-004-8093-6.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta neuropathologica*. 2016. Vol. 131, No. 6. P. 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Shibuya M. Pathology and Molecular Genetics of Meningioma: Recent Advances // *Neurologia Medico-chirurgica*. 2015. Vol. 55, No. 1. P. 14–27. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0233.
- Boulagnon-Rombi C., Fleury C., Fichel C., Lefour S., Marchal Bressenot A., Gauchotte G. Immunohistochemical Approach to the Differential Diagnosis of Meningiomas and Their Mimics // *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2017. Vol. 76, No. 4. P. 289–298. doi: 10.1093/jnen/nlx008.
- Wallace E.W. The dural tail sign // *Radiology*. 2004. Vol. 233, No. 1. P. 56–57. doi: 10.1148/radiol.2331021332.
- Zeng L., Liang P., Jiao J., Chen J., Lei T. Will an Asymptomatic Meningioma Grow or Not Grow? A Meta-analysis // *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery*. 2015. Vol. 76, No. 5. P. 341–347. doi: 10.1055/s-0034-1543959.
- O'Leary S., Adams W.M., Parrish R.W., Mukonoweshuro W. Atypical imaging appearances of intracranial meningiomas // *Clinical radiology*. 2007. Vol. 62, No. 1. P. 10–17. doi: 10.1016/j.crad.2006.09.009.
- Kim B.W., Kim M.S., Kim S.W., Chang C.H., Kim O.L. Peritumoral brain edema in meningiomas: correlation of radiologic and pathologic features // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2011. Vol. 49, No. 1. P. 26–30. doi: 10.3340/jkns.2011.49.1.26.
- Filippi C.G., Edgar M.A., Ulug A.M., Prowda J.C., Heier L.A., Zimmerman R.D. Appearance of meningiomas on diffusion-weighted images: correlating diffusion constants with histopathologic findings // *American journal of neuroradiology*. 2001. Vol. 22, No. 1. P. 65–72.
- Nania A., Granata F., Vinci S., Pitrone A., Barresi V., Morabito R., Settineri N., Tomasello F., Alafaci C., Longo M. Necrosis score, surgical time, and transfused blood volume in patients treated with preoperative embolization of intracranial meningiomas. Analysis of a single-centre experience and a review of literature // *Clinical neuroradiology*. 2014. Vol. 24, No. 1. P. 29–36. doi: 10.1007/s00062-013-0215-0.
- Zimny A., Sasiadek M. Contribution of perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of meningiomas and other extra-axial tumors: case reports and literature review // *Journal of neuro-oncology*. 2011. Vol. 103, No. 3. P. 777–783. doi.org: 10.1007/s11060-010-0445-9.
- Talybov R., Beylerli O., Mochalov V., Prokopenko A., Ilyasova T., Trofimova T., Sufianov A., Guang Y. Multiparametric MR Imaging Features of Primary CNS Lymphomas // *Frontiers in surgery*. 2022. Vol. 9. 887249. doi: 10.3389/fsurg.2022.887249.
- Kremer S., Grand S., Remy C., Esteve F., Lefournier V., Pasquier B., Hoffmann D., Benabid A.L., Le Bas J.F. Cerebral blood volume mapping by MR imaging in the initial evaluation of brain tumors // *Journal of neuroradiology*. 2002. Vol. 29, No. 2. P. 105–113.
- Lyndon D., Lansley J.A., Evanson J., Krishnan A.S. Dural masses: meningiomas and their mimics // *Insights into imaging*. 2019. Vol. 10, No. 1. P. 11. doi: 10.1186/s13244-019-0697-7.
- Nayak L., Abrey L.E., Iwamoto F.M. Intracranial dural metastases // *Cancer*. 2009. Vol. 115, No. 9. P. 1947–1953. doi: 10.1002/cncr.24203.
- Seki S., Kamide T., Tamase A., Mori K., Yanagimoto K., Nomura M. Intraparenchymal hemorrhage from dural metastasis of breast cancer mimicking meningioma // *The neuroradiology journal*. 2016. Vol. 29, No. 3. P. 179–182. doi: 10.1177/1971400916638351.
- Fink K.R., Fink J.R. Imaging of brain metastases // *Surg. Neurol. Int.* 2013. Vol. 4, No. 5. P. 209–212. doi: 10.4103/2152–7806.111298.
- Hayashida Y., Hirai T., Morishita S., Kitajima M., Murakami R., Korogi Y., Makino K., Nakamura H., Ikushima I., Yamura M., Kochi M., Kuratsu J.I., Yamashita Y. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity // *American journal of neuroradiology*. 2006. Vol. 27, No. 7. P. 1419–1425.
- Duygulu G., Ovali G. Y., Calli C., Kitis O., Yünter N., Akalin T., Islekel S. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: correlation with histopathologic findings // *European journal of radiology*. 2010. Vol. 74, No. 1. P. 117–120. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.03.004.
- Lui Y.W., Malhotra A., Farinhas J.M., Dasari S.B., Weidenheim K., Freeman K., LaSala, P.A. Dynamic perfusion MRI characteristics of dural metastases and meningiomas: a pilot study characterizing the first-pass wash-in phase beyond relative cerebral blood volume // *American journal of roentgenology*. 2011. Vol. 196, No. 4. P. 886–890. doi: 10.2214/AJR.10.5309.
- Furtner J., Oth I., Schöpi V., Nenning K.H., Asenbaum U., Wöhrer A., Wittek R., Widhalm G., Kiesel B., Berghoff A.S., Hainfellner J.A., Preusser M., Prayer D. Noninvasive Differentiation of Meningiomas and Dural Metastases Using Intratumoral Vascularity Obtained by Arterial Spin Labeling // *Clinical neuroradiology*. 2020. Vol. 30, No. 3. P. 599–605. doi: 10.1007/s00062-019-00808-x.
- Bendini M., Marton E., Feletti A., Rossi S., Curtolo S., Inches I., Ronzon M., Longatti P., Di Paola F. Primary and metastatic intraaxial brain tumors: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging (CSI) proton MR spectroscopy, perfusion MRI, and histopathological findings in a group of 159 patients // *Acta neurochirurgica*. 2011. Vol. 153, No. 2. P. 403–412. doi: 10.1007/s00701-010-0833-0.

МЕТОД ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА: КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

^{1,3}И. К. Стулов[✉], ^{1,2}Н. И. Ананьева[✉], ¹Л. В. Лукина[✉], ¹Н. М. Залуцкая[✉], ¹Н. А. Гомзякова[✉], ¹А. Я. Вукс[✉]

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Дифференциальная диагностика умеренных когнитивных расстройств (УКР) в связи с их высокой распространенностью в популяции и быстрым ростом заболеваемости представляет собой актуальную задачу. Наиболее распространенными причинами, приводящими к развитию когнитивных нарушений, являются болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярная патология и их сочетание. БА обычно проявляется амнестическим типом умеренных когнитивных расстройств (аУКР) на додементной стадии. Подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства (псУКР) рассматриваются как продромальная стадия подкорковой сосудистой деменции. По результатам патоморфологических исследований установлено, что субполя гиппокампальной формации избирательно уязвимы для БА, ишемии/гипоксии и старения.

В настоящее время с помощью программного обеспечения FreeSerfer 6.0 появилась возможность получать количественные показатели субполей гиппокампальной формации *in vivo*.

Современной тенденцией в медицине является развитие и внедрение новых диагностических решений на основе искусственного интеллекта и машинного обучения. Один из алгоритмов машинного обучения — бинарная логистическая регрессия, которую мы применили в ходе исследования для дифференциальной диагностики УКР различного генеза.

ЦЕЛЬ: Разработать метод дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В исследование включены пациенты с синдромом умеренных когнитивных расстройств, проходившие обследование в отделении гериатрической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», из числа которых сформированы две группы: 1-я группа — пациенты с аУКР, 2-я группа — пациенты с псУКР. Условно здоровые добровольцы, сопоставимые по возрасту, полу и уровню образования, составили 3-ю группу (контрольную). МР-исследование проведено на магнитно-резонансном томографе Excelart Vantage Atlas XGV (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т с последующим выполнением МР-морфометрии субполей гиппокампальной формации.

Статистика: Статистический анализ проводился с использованием данных, которые конвертировались из базы в Microsoft Excel в статистический пакет IBM SPSS 21. Для разработки метода дифференциальной диагностики на основании полученных данных использовался метод бинарной регрессии и ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ: На основании полученных данных МР-морфометрии разработан метод с использованием уравнения бинарной логистической регрессии. В качестве порога принято значение 0,5: значение $p \geq 0,5$ позволяет отнести пациента к группе аУКР, а значение $p < 0,5$ — к псУКР. Чувствительность метода составляет 90%, специфичность — 80%, точность — 85%.

ОБСУЖДЕНИЕ: С использованием бинарной логистической регрессии проведен отбор вариантов наборов переменных (количественных показателей), для которых построены ROC-кривые. Критерием отбора была выбрана площадь под ROC-кривой — критерий AUC (Area Under the Curve). Наибольшая площадь под кривой ($AUC = 0,824$) в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР определялась для комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры. Так как пациенты в группе аУКР имели значимо меньшее количество сосудистых очагов, чем в группе псУКР ($p < 0,05$), на следующем этапе к выбранной комбинации двух переменных (объем левого субикулюма и толщина правой энторинальной коры) добавлена еще одна переменная — фракция объема гипointенсивных очагов. При проведении ROC-анализа с вариантом комбинации трех переменных отмечалось увеличение AUC до 0,892. Далее с использованием комбинации трех переменных и уравнения бинарной логистической регрессии разработан метод дифференциальной диагностики аУКР и псУКР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Метод дифференциальной диагностики, основанный на бинарной логистической регрессии с использованием данных МР-морфометрии, позволяет отличать пациентов с аУКР от пациентов с псУКР с высокой чувствительностью и специфичностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: субполя гиппокампальной формации, субикулум, энторинальная кора, МР-морфометрия, искусственный интеллект, машинное обучение, подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства, амнестические умеренные когнитивные расстройства

*Для корреспонденции: Стулов Илья Константинович, e-mail: symrak.spb@mail.ru

Для цитирования: Стулов И.К., Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Залуцкая Н.М., Гомзякова Н.А., Вукс А.Я. Метод дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза: кросс-секционное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 64–73, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-64-73>.

METHOD OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT OF VARIOUS ORIGINS: CROSS SECTIONAL STUDY

^{1,3}Ilya K. Stulov[✉]*, ^{1,2}Natalia I. Ananyeva[✉], ¹Larisa V. Lukina[✉], ¹Natalya M. Zalutskaya[✉],
¹Natalya A. Gomzyakova[✉], ¹Aleksandr Ya. Vuks[✉]

¹V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²Scientific, Clinical and Educational Center for Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine, Institute of High Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION: The differential diagnosis of mild cognitive impairment (MCI), due to the high prevalence in the population and the rapid increase in incidence, is an urgent task. The most common causes leading to the development of cognitive impairment are Alzheimer's disease (AD), cerebrovascular pathology, and their combination. AD usually manifests as an amnestic type of mild cognitive impairment (aMCI) at the pre-dementia stage. Subcortical vascular mild cognitive impairment (svMCI) is considered as the prodromal stage of subcortical vascular dementia. According to the results of pathomorphological studies, it was found that subfields of the hippocampal formation are selective vulnerability to AD, ischemia/hypoxia, and aging.

Currently, using the FreeSurfer 6.0 software, it is possible to obtain quantitative indicators of the hippocampal formation subfields *in vivo*.

The current trend in medicine is the development and implementation of new diagnostic solutions based on artificial intelligence and machine learning. One of the machine learning algorithms is binary logistic regression, which we used in the course of the study for the differential diagnosis of MCI of various origins.

OBJECTIVE: To develop a method for the differential diagnosis of mild cognitive impairment of various origins.

MATERIALS AND METHODS: The study included patients with the syndrome of mild cognitive impairment who were examined in the department of geriatric psychiatry of the V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, from which two groups were formed: group 1 — patients with aMCI, group 2 — patients with svMCI. Conditionally healthy volunteers, comparable in age, sex and level of education, made up the 3rd group (control). MRI examination was performed using a Excelart Vantage Atlas XGV magnetic resonance imaging system (Toshiba, Japan) with a magnetic field strength of 1.5 T, followed by MR morphometry of the subfields of the hippocampal formation.

Statistics: Statistical analysis was carried out using data that was converted from a database in Microsoft Excel to the statistical package IBM SPSS 21. To develop a differential diagnosis method, based on the data obtained, the binary regression method and ROC analysis were used.

RESULTS: Based on the obtained MR-morphometry data, a method was developed using the binary logistic regression equation. The value of $p \geq 0.5$ makes it possible to classify the patient to the aMCI group, and the value of $p < 0.5$ — to the svMCI. The sensitivity of the method is 90%, the specificity is 80%, and the accuracy is 85%.

DISCUSSION: Using binary logistic regression, the selection of variants of sets of variables (quantitative indicators) was carried out, for which ROC curves were constructed. The selection criterion was the area under the ROC curve — the AUC criterion (Area Under the Curve). The largest area under the curve ($AUC = 0.824$) in the differential diagnosis of aMCI from svMCI was determined for the combination of the volume of the left subiculum and the thickness of the right entorhinal cortex.

Since patients in the aMCI group have a significantly lower number of vascular foci than in the svMCI group ($p < 0.05$), at the next stage, one more variable, the volume fraction, was added to the selected combination of two variables (volume of the left subiculum and thickness of the right entorhinal cortex) hypointense foci. When conducting an ROC analysis with a combination of three variables, an increase in AUC to 0.892 was noted. Further, using a combination of three variables and a binary logistic regression equation, a method for differential diagnosis of aMCI from svMCI was developed.

CONCLUSION: The method of differential diagnosis based on binary logistic regression using MR morphometry data allows to distinguish patients with aMCI from patients with svMCI with high sensitivity and specificity.

KEYWORDS: subfields of the hippocampal formation, subiculum, entorhinal cortex, MR morphometry, artificial intelligence, machine learning, subcortical vascular mild cognitive impairment, amnestic mild cognitive impairment

*For correspondence: Ilya K. Stulov, e-mail: symrak.spb@mail.ru

For citation: Stulov I.K., Ananyeva N.I., Lukina L.V., Zalutskaya N.M., Gomzyakova N.A., Vuks A.Ya. Method of differential diagnosis of mild cognitive impairment of various origins: cross sectional study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 64–73, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-64-73>.

Введение. Умеренные когнитивные расстройства (УКР) — это синдром, характеризующийся снижением интеллектуальных функций, выходящим за рамки естественной возрастной нормы, но не вызывающим нарушений в повседневной деятельности. Распространенность синдрома УКР у пожилых лиц увеличивается с возрастом, так в возрастной группе 60–64 года она составляет 6,7%, а в группе 80–84 лет — 25,2% [1]. Риск развития деменции среди пациентов с умеренными когнитивными нарушениями составляет до 10–15% в год.

Следует отметить, что лица с УКР подвержены более высокому риску прогрессирования до деменции, чем лица без когнитивных нарушений аналогичного возраста. Тем не менее лица с синдромом УКР могут оставаться стабильными или возвращаться к исходному состоянию.

Наиболее частой причиной снижения когнитивных функций является болезнь Альцгеймера (БА), сосудистые когнитивные расстройства (СКР), а также их смешанные формы.

БА представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с внеклеточным отложением бета-амилоидных (Аβ) бляшек и внутриклеточным накоплением нейрофибриллярных клубков (NFT). По данным клинико-морфологических сопоставлений было показано, что нейродегенеративный процесс при БА начинается за 15–20 лет до развития клинической симптоматики. Амнестический тип умеренных когнитивных расстройств (аУКР) рассматривается как продромальная стадия БА и характеризуется преимущественно нарушением эпизодической памяти.

СКР в зависимости от выраженности когнитивных нарушений разделяют на сосудистую деменцию и недементные СКР. Наиболее распространенным патогенетическим вариантом СКР является «подкорковый вариант», связанный с болезнью мелких сосудов головного мозга (БМС) [2]. Учитывая стремления к диагностике когнитивных расстройств на додементной стадии, в зарубежной литературе появился термин *subcortical vascular mild cognitive impairment* (svMCI), что дословно переводится «*подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства*» (псУКР) и рассматривается как продромальная стадия подкорковой сосудистой деменции. Клиническая картина при псУКР преимущественно характеризуется нарушением управляющих (регуляторных, исполнительных) функций мозга.

В последнее время в связи определенными успехами в лечении нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний все больше внимания врачей

и ученых привлекает их диагностика на ранних стадиях, в том числе на стадии УКР [3, 4].

Современное развитие нейровизуализации позволяет провести прижизненную морфометрическую характеристику различных структур головного мозга, что имеет большое прикладное значение для выявления биомаркеров нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний. Воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ) (англ. voxel-based morphometry — VBM) является наиболее распространенной методикой количественной оценки структур головного мозга, основанная на высокой контрастности изображений между серым и белым веществом головного мозга и цереброспинальной жидкостью. В настоящее время полностью автоматизированные методики ВОМ с помощью современного программного обеспечения позволяют с высокой надежностью определять изменения субполей гиппокампальной формации [5].

Медиальные отделы височной доли представлены гиппокампальной формацией, парагиппокампальной областью и миндалевидным комплексом [6]. Гиппокампальная формация является ключевой структурой лимбической системы мозга, принимающей участие во многих когнитивных процессах, включая консолидацию памяти и воспроизведение воспоминаний, пространственную навигацию, творчество, эмоции и социальное поведение. Особенность гиппокампальной формации — наличие анатомически и функционально различных субполей: собственно гиппокампа (или аммонова рога), зубчатой извилины и субикулярного комплекса. Также некоторые авторы относят к гиппокампальной формации энторинальную кору. Аммонов рог делится на четыре сектора (CA1–CA4). К субикулярному комплексу относят субиклюм, пресубикулюм, парасубикулюм и просубикулюм.

С помощью программного обеспечения FreeSurfer 6.0 можно получить 12 субполей гиппокампальной формации: сектора аммонова рога (CA1, CA3, CA4), зубчатую извилину (гранулярные клетки и молекулярный слой) (англ. granule cell and molecular layer of the dentate gyrus — GC–ML–DG), субикулюм, пресубикулюм, парасубикулюм, молекулярный слой гиппокампа, область перехода гиппокампа в миндалевидное тело (ОПГМ) (англ. hippocampus-amygdala transition area — HATA), гиппокампальную борозду, фимбрию и хвост гиппокампа.

Известно, что атрофические изменения гиппокампальной формации происходят на ранних стадиях БА, при этом часть исследователей описывают изменения определенных субполей даже на доклинических стадиях [7]. По данным патоморфологических

и нейровизуализационных исследований, наиболее уязвимыми субполями гиппокампальной формации являются субикулум, СА1 и энторинальная кора [8].

Однако, атрофические изменения гиппокампальной формации встречаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, а также при СКР. Так, при псУКР в нескольких исследованиях было выявлено снижение объемных показателей субикулюмов, СА1, СА4, молекулярного слоя и зубчатой извилины [9, 10]. В недавнем продольном исследовании было показано, что годовая скорость атрофии субикулюма была значительно выше у людей с высокой скоростью прогрессирования гиперинтенсивности белого вещества по данным МРТ [11]. Нарушение кальциевого гомеостаза, окислительный стресс, нейровоспаление и другие патофизиологические механизмы, участвующие в ишемическом/гипоксическом повреждении, способствуют повреждению и гибели нейронов гиппокампа.

В доступной литературе работы, посвященные дифференциальной диагностике аУКР и псУКР с помощью ВОМ, малочисленны и противоречивы. Изучение различий регионарной атрофии гиппокампальной формации при УКР различного генеза, является актуальной задачей, что позволит улучшить дифференциальную диагностику БА и СКР на ранних стадиях.

В последние годы наблюдается прогрессирующее увеличение количества публикаций, посвященных искусственному интеллекту и, в частности, машинному обучению, в диагностике когнитивных нарушений [12]. К алгоритмам машинного обучения относятся: деревья решений, логистическая регрессия, метод опорных векторов, «случайный лес» и др. Бинарная логистическая регрессия применяется в случае, когда зависимая переменная может принимать только два значения. С помощью бинарной логистической регрессии можно оценить вероятность принадлежности пациента к одному из двух классов. Для представления результатов бинарной классификации в машинном обучении наиболее часто используется ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic).

Таким образом, в связи с потребностью раннего выявления БА и СКР и усовершенствованием интеллектуальных систем диагностики актуальна разработка метода дифференциальной диагностики УКР различного генеза.

Цель. Разработать метод для улучшения дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза.

Материалы и методы. Информированное согласие получено от каждого пациента. В данное исследование включено 60 пациентов с синдромом УКР в возрасте 60–88 лет, проходивших обследование на гериатрическом отделении ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», в том числе 30 пациентов с аУКР (9 мужчин и 21 женщина, средний возраст

71,67±6,93 года) и 30 пациентов с псУКР (9 мужчин и 21 женщина, средний возраст 75,67±5,29 года). Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст 71,50±5,43 года) без неврологической и психопатологической симптоматики, а также без клинически значимых изменений на МРТ головного мозга.

Пациенты с аУКР соответствовали критериям Национального института старения и Ассоциации болезни Альцгеймера (The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association) 2011 года [13], при отсутствии клинически значимых изменений на МРТ головного мозга. Клинико-нейропсихологический профиль пациентов с аУКР характеризовался прогрессирующим ухудшением памяти, при относительной сохранности остальных когнитивных функций.

Пациенты относились к группе псУКР при соответствии клинико-нейропсихологического профиля УКР по дисрегуляторному типу и наличию признаков болезни мелких сосудов по критериям STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging).

Всем пациентам для уточнения клинико-нейропсихологического профиля выполнен общий и неврологический осмотр, проведено нейропсихологическое обследование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), батареи лобной дисфункции (FAB), теста рисования часов и шкалы памяти Векслера. Для исключения депрессивных расстройств, способных повлиять на когнитивные функции применялась шкала Бека (BDI). Пациенты с суммарным баллом 20 и более по шкале Бека не включались в исследование.

Сканирование проводилось на МРТ сканере Atlas Exelart Vantage XGV (Toshiba, Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 тесла. Стандартный протокол МРТ головного мозга включал в себя импульсные последовательности (ИП) быстрого спинного эха (FSE) для получения T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) и T2-ВИ, а также T2-FLAIR-ИП и T2* ИП (НМО).

Для проведения МР-морфометрии выполнялась 3D-MP-RAGE в аксиальной плоскости со следующими параметрами: изотропный воксель 1×1×1 мм, полем обзора 25,6×25,6 см, матрица 256×256, время повторения — 12 мс, время эхо — 5 мс, угол отклонения — 20°, количество срезов — 150, количество повторений — 1, время сканирования — 9 мин 32 сек. Постобработка проводилась на персональном компьютере (4-ядерный процессор IntelCorei5, рабочая частота 2,3 ГГц, объем оперативной памяти 16 Гб) с использованием программного обеспечения FreeSurfer 6.0, в рабочем окружении LinuxUbuntu 16.04.1 LTS. Полученные файлы 3D-MP-RAGE в формате DICOM конвертировали в формат NIFTI FSL с помощью программного пакета MRI Convert.

В программном обеспечении FreeSerfer 6.0 была выполнена количественная оценка субполей гиппокампальной формации (рис. 1), энторинальной коры, объема гипоинтенсивных очагов и определен внутричерепной объем (ВЧО). Фракция гипоинтенсивных очагов определялась как объем гипоинтенсивных очагов (мм^3)/ВЧО $\times 100$. Цифровые результаты экспортировались в табличный процессор Microsoft Excel, который применялся для построения базы данных пациентов.

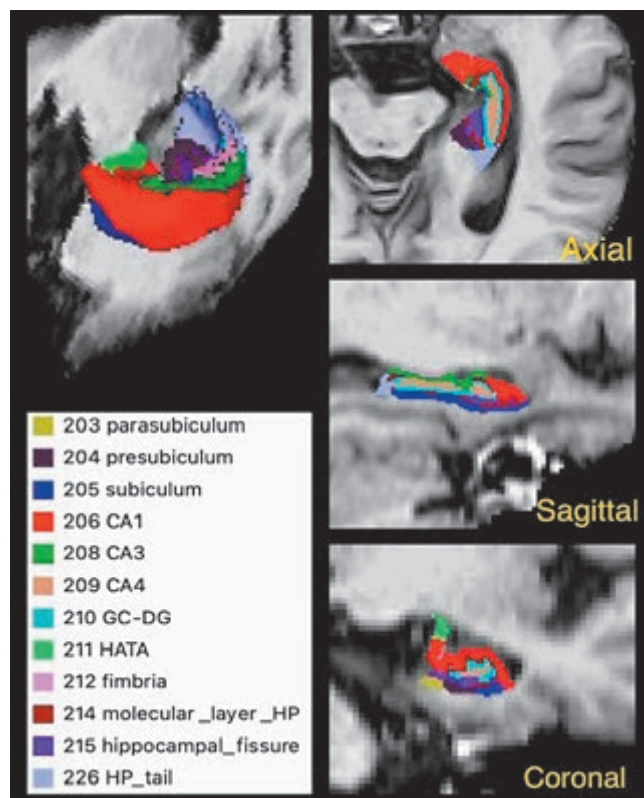


Рис. 1. Сегментация гиппокампальной формации
Fig. 1. Segmentation of the hippocampal formation

Статистический анализ проводился с использованием данных, которые конвертировались из базы в Microsoft Excel в статистический пакет IBM SPSS 21.

Предварительный анализ включал в себя изучение распределений анкетных и клинических данных в группах аУКР, псУКР и нормы. Уровень значимости во всех случаях считался достаточным для отвержения нулевой гипотезы при $p \leq 0,05$.

Нормальность распределений устанавливалась с помощью критерия Шапиро–Уилка, различия частот градаций номинальных признаков в трех группах — с помощью Z-критерия с учетом поправки Бонферрони, различия ранговых признаков анализировались с применением критерия Краскела–Уоллиса с последующим использованием критерия Манна–Уитни и поправки Бонферрони. Этот же подход применялся при анализе различий центральных тенденций признаков шкалы отношений и интервальной шкалы в случае неравного числа наблюдений в группах и неоднородности дисперсий.

Дисперсионный анализ использован для сравнения средних в трех группах равной численности с последующим применением множественного сравнения средних по критерию Тьюки при однородности дисперсий и критерия Тамхейна в противном случае. В случае двух сравниваемых групп применялся критерий Стьюдента при нормальности распределения признаков или критерий Манна–Уитни при отсутствии нормальности.

Различия трех исследуемых групп по количественным показателям субполей гиппокампальной формации исследовались с помощью ковариационного анализа (ANCOVA) для учета влияния возраста, пола, образования и внутричерепного объема. Предварительный отбор предполагаемых ковариат для ковариационного анализа признаков морфологии в группах проводился с помощью коэффициента корреляции Спирмена и коэффициента связи гамма Гудмена и Краскела.

Задача построения решающего правила классификации для дифференциальной диагностики классов аУКР и псУКР решалась с помощью бинарной логистической регрессии. Для оценки качества полученных уравнений и выбора точки отсечения применялся ROC-анализ.

Результаты. Результаты волюметрических изменений субполей правой и левой гиппокампальных формаций представлены на рис. 2 и 3.

В группе аУКР по сравнению с контрольной группой статистически значимые атрофические изменения в обеих гиппокампальных формациях обнаружены практически по всем субполям за исключением левого парасубикулюма, а также СА4 справа у мужчин. Наиболее значимым оказалось снижение объемов обоих субикулюмов ($p < 0,001$), при этом снижение объемов правого и левого субикулюмов было более выражено (на 22,7% и 22,5% соответственно) по сравнению со снижением общих объемов левой и правой гиппокампальных формации (на 19% и 17,7% соответственно). Также определялось статистически значимое снижение объема и толщины правой и левой энторинальной коры ($p \leq 0,001$).

В группе псУКР по сравнению с контрольной группой отмечается снижение объемных показателей нескольких субполей левой гиппокампальной формации ($p = 0,05–0,01$), а именно: субикулюма, пресубикулюма, молекулярного слоя, зубчатой извилины, СА4. Однако из субполей правой гиппокампальной формации статистически значимым было только снижение объема пресубикулюма ($p < 0,05$).

При сравнении количественных показателей гиппокампальных формаций в группах аУКР и псУКР отмечались статистически значимые различия по объемным показателям нескольких субполей. В группе аУКР в наибольшей степени определялось снижение объемов обоих субикулюмов ($p < 0,001$), при этом снижение объемов правого и левого субикулю-

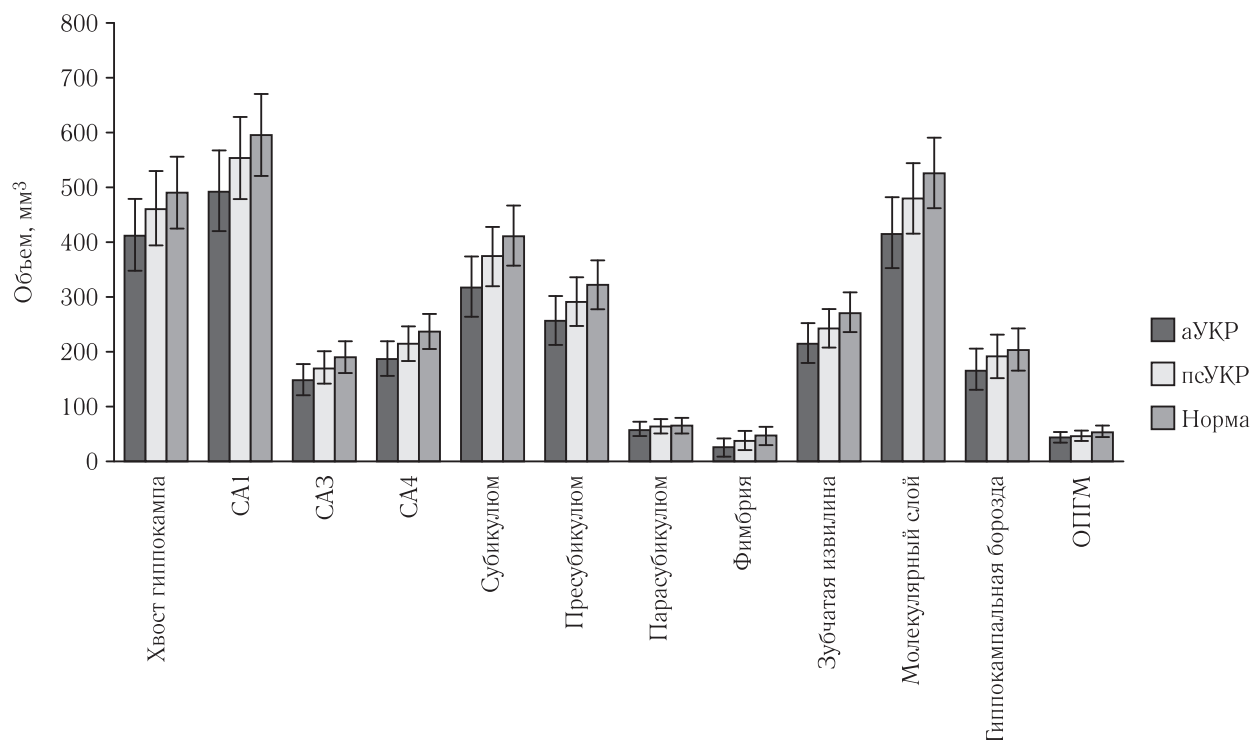


Рис. 2. Волюметрические изменения субполей левой гиппокампальной формации

Fig. 2. Volumetric changes in the subfields of the left hippocampal formation

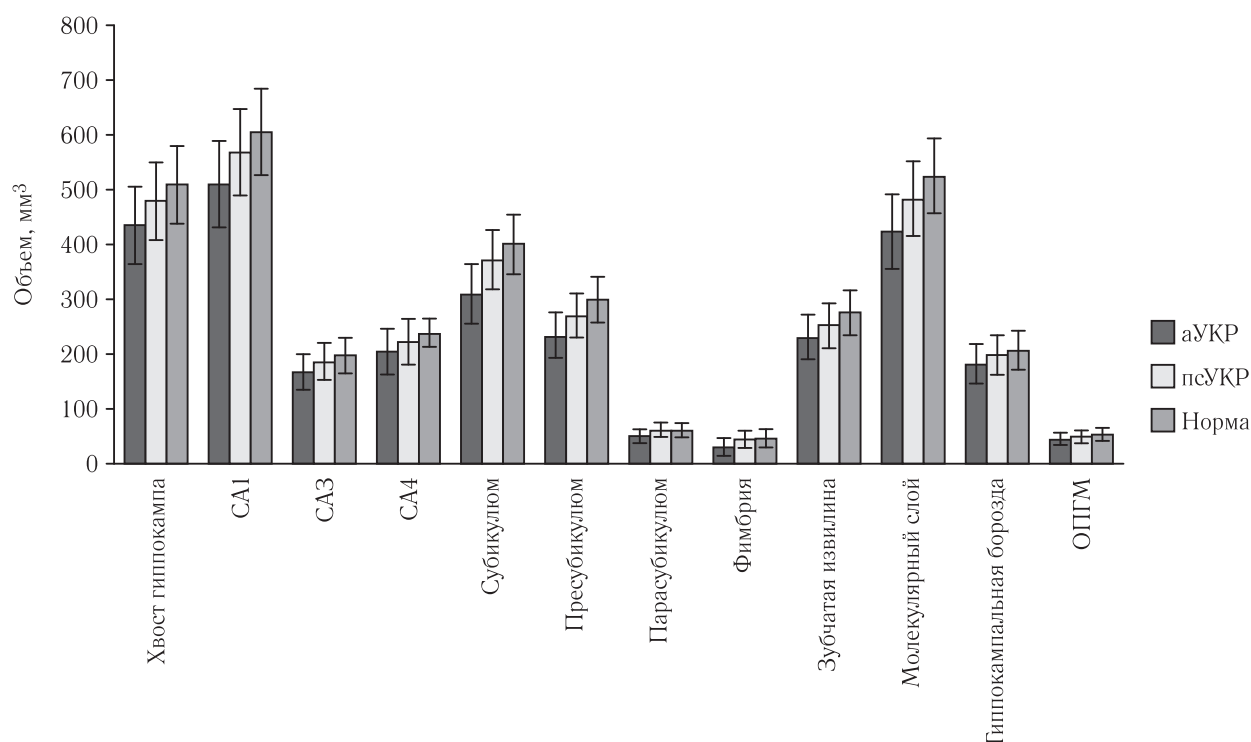


Рис. 3. Волюметрические изменения субполей правой гиппокампальной формации

Fig. 3. Volumetric changes in the subfields of the right hippocampal formation

мов было более выражено (на 14,7% и 16,5% соответственно) по сравнению со снижением общих объемов левой и правой гиппокампальных формаций (на 11,5% и 11,5% соответственно).

При анализе количественных показателей энторинальной коры пациентов с аУКР и псУКР наблюдалось значимое снижение объема и толщины правой и левой энторинальной коры в группе аУКР ($p=0,05-0,01$).

Фракция объема гипоинтенсивных очагов в группе псУКР составила $0,59 \pm 0,40$, что значимо больше, чем в группе аУКР ($0,33 \pm 0,26$; $p < 0,05$) и группе контроля ($0,17 \pm 0,10$; $p < 0,001$).

В рамках решения задачи исследования по дифференциальной диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза был использован метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ.

По результатам бинарной логистической регрессии проведен отбор вариантов наборов переменных, для которых построены ROC-кривые.

Для оценки вариантов полученных бинарных логистических уравнений использовалась точность — процент суммы правильных решений по обоим классам из общего числа наблюдений. Наибольший показатель точности решений (73,3%) был достигнут при использовании в качестве переменной правого субикулюма, а также при комбинации двух переменных — объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры.

Далее проводился ROC-анализ как для варианта правого субикулюма, так и для варианта комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры с вычислением площади под ROC-кривой (критерий AUC) (рис. 4).

Наибольшая площадь под кривой (AUC=0,824) в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР определялась именно для комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры.

Так как пациенты в группе аУКР имеют значимо меньшее количество сосудистых очагов, чем в группе

псУКР ($p<0,05$), на следующем этапе к выбранной комбинации двух переменных (объем левого субикулюма и толщина правой энторинальной коры) добавлена еще одна переменная — фракция гипointенсивных очагов (табл. 1).

Как следует из таблицы, показатель точности при данной комбинации трех переменных увеличился до 85%. Построена ROC-кривая (рис. 5).

При проведении ROC-анализа с вариантом комбинации трех переменных отмечается увеличение AUC до $0,892\pm0,042$.

С целью улучшения дифференциальной диагностики аУКР от псУКР предлагается к применению метод с использованием уравнения бинарной логистической регрессии (1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3)}} \quad (1),$$

где: b_0 — константа; b_1, b_2, b_3 — значение коэффициентов переменных, полученные при построении бинарной логистической регрессии (табл. 2); x_1, x_2, x_3 — значение переменных для конкретного наблюдения; p — вероятность принадлежности этого наблюдения к целевому классу.

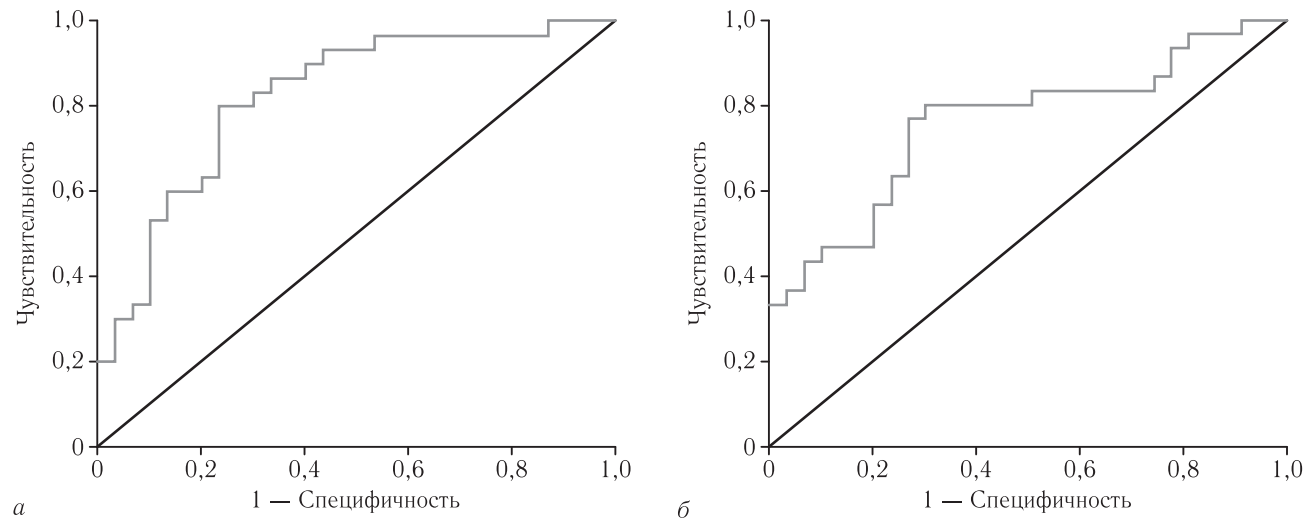


Рис. 4. ROC-кривые в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР: а — для комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры (AUC=0,824); б — для объема правого субикулюма (AUC=0,761)

Fig. 4. ROC-curves in the differential diagnosis of aMCI from svMCI: а — for a combination of the volume of the left subiculum and the thickness of the right entorhinal cortex (AUC=0.824); б — for the volume of the right subiculum (AUC=0.761)

Таблица 1

Классификационная таблица для объема левого субикулюма, толщины правой энторинальной коры и фракции гипointенсивных очагов

Table 1

Classification table for a combination of the volume left subiculum, the thickness of the right entorhinal cortex and the fraction of the hypointense foci

Наблюдаемые		Предсказанные		
		группа		% правильных решений
		аУКР	псУКР	
Группа	псУКР	6	24	80
	аУКР	27	3	90
Точность				85

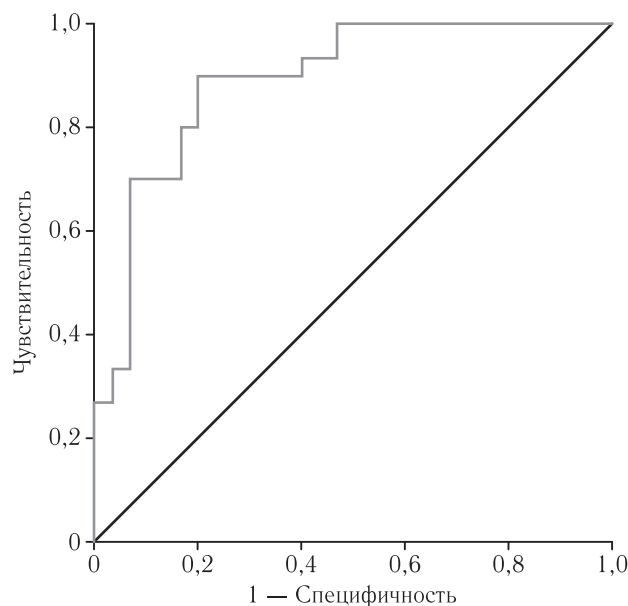


Рис. 5. ROC-кривая для комбинации объема левого субикулюма, толщины правой энторинальной коры и фракции гипоинтенсивных очагов в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР

Fig. 5. ROC-curves for a combination of the volume of the left subiculum, the thickness of the right entorhinal cortex and the fraction of the hypointense foci in the differential diagnosis of aMCI from svMCI

кампальной формации в целом. Для корректного сравнения объемов субполей гиппокампальной формации между группами был применен ковариационный анализ, что позволило учесть внутричерепной объем и влияние пола, возраста и образования.

При анализе количественных показателей гиппокампальной формации наблюдались статистически значимые различия между группой аУКР и контрольной группой как по объему правой и левой гиппокампальной формации в целом, так и практически по всем субполям. Несмотря на значимые различия целого ряда количественных показателей между группами, в наибольшей степени значимости, определялось снижение объемов обоих субикулюмов, что подтверждает результаты ряда проведенных исследований [14]. Кроме того, по данным нескольких исследований, субикулюм является одним из наиболее важных биомаркеров для прогноза конверсии здоровых пожилых людей и лиц с УКР в деменцию при БА [15, 16].

В группе аУКР выявлено значительное снижение объема и толщины энторинальной коры по сравнению с группой контроля. Атрофические изменения энторинальной коры выявляются уже на стадии субъективного когнитивного снижения, еще до атрофии самого гиппокампа, что рассматривается

Значения коэффициентов для выбранных переменных

Таблица 2

Table 2

Coefficient values for selected variables

Коэффициент	Переменные	Значения коэффициентов
b ₀	Константа	14,678
b ₁	Объем левого субикулюма, мм ³	−0,0171
b ₂	Толщина правой энторинальной коры, мм	−2,4824
b ₃	Фракция гипоинтенсивных очагов (объем очагов/ВЧО×100)	−4,3096

С учетом значений коэффициентов для выбранных переменных формула принимает вид (2):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(14,678 - 0,017x_1 - 2,482x_2 - 4,310x_3)}} \quad (2),$$

Определение варианта УКР осуществляется путем вычисления вероятности по данной формуле с подставлением значений признаков, включенных в модель, полученных при обследовании конкретного пациента. Вычисление может быть осуществлено с помощью калькулятора. Значение $p \geq 0,5$ позволяет отнести пациента к группе аУКР, а значение $p < 0,5$ — к псУКР.

Чувствительность метода составляет 90%, специфичность — 80%, точность 85%.

Обсуждение. В соответствии с последними достижениями нейровизуализации мы попытались улучшить дифференциальную диагностику УКР, сосредоточив наше внимание на регионарной атрофии субполей гиппокампальной формации, а не на гиппо-

некоторыми авторами как потенциальный биомаркер БА [17].

Основные отличия количественных показателей аУКР от псУКР отмечаются по субикулюмам и энторинальной коре, что позволяет предположить, что данные структуры являются более уязвимыми для нейродегенеративного процесса, чем для ишемии, вследствие раннего накопления нейрофибриллярных клубков при БА. Эти результаты позволили использовать данные структуры в качестве переменных для метода бинарной логистической регрессии и ROC-анализа.

В настоящее время одной из актуальных научных задач в медицине является создание больших баз медицинских данных и разработка систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) для диагностики и лечения. Активно развиваются новые аналитические и диагностические решения на основе искусственного интеллекта и машинного обучения. Алгоритмы машинного обучения способны анализировать большие базы данных, обнаруживать

закономерности и классифицировать объекты, а также позволяют с высокой точностью прогнозировать результат, что имеет большое прикладное значение в медицине. Одним из методов машинного обучения является бинарная логистическая регрессия, которую мы применили в ходе исследования для дифференциальной диагностики УКР различного генеза.

Для дальнейших разработок необходимо применить мультидисциплинарный подход, включив в модель наиболее чувствительные нейропсихологические тесты и лабораторные данные (концентрации бета-амилоида, тау-белка в цереброспинальной

жидкости), а также использовать модель на большей выборке пациентов.

Заключение. МР-морфометрия с помощью программного обеспечения FreeSurfer 6.0 представляет собой современный и перспективный инструмент для получения количественных данных субполей гиппокампальной формации. Метод дифференциальной диагностики, основанный на бинарной логистической регрессии с использованием данных МР-морфометрии, позволяет отличать пациентов аУКР от пациентов с псУКР с высокой чувствительностью и специфичностью.

Сведения об авторах:

Стулов Илья Константинович — врач-рентгенолог рентгеновского отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 1 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: symrak.spb@mail.com; ORCID 0000-0001-5413-9460;

Ананьева Наталия Исаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: ananieva_n@mail.ru; ORCID 0000-0002-7087-0437;

Лукина Лариса Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель отделения нейровизуализационных исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: larisalu@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8500-7268;

Залуцкая Наталья Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: nzalutskaya@yandex.ru; ORCID 0000-0001-5929-1437;

Гомзякова Наталья Александровна — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: astragothic@gmail.com; ORCID 0000-0002-0300-0861.

Вукс Александр Янович — главный специалист научно-организационного отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: a.ja.vuks@gmail.com; ORCID 0000-0002-6700-0609.

Information about the authors:

Ilya K. Stulov — radiologist of the Radiological Department V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; e-mail: symrak.spb@mail.ru; ORCID 0000-0002-5776-1252;

Natalia I. Ananyeva — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiological Department V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; Scientific, Clinical and Educational Center «Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine» of the Institute of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya Naberezhnaya, 7–9; e-mail: ananieva_n@mail.ru; ORCID 0000-0002-7087-0437;

Larisa V. Lukina — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the V. M. Bekhterev National Medical Research Center of psychiatry and neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; e-mail: larisalu@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8500-7268;

Natalia M. Zalutskaya — Cand. of Sci. (Med.), Docent, Leading Researcher of the Department of Geriatric Psychiatry V. M. Bekhterev National Medical Research Center of psychiatry and neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; e-mail: nzalutskaya@yandex.ru; ORCID 0000-0001-5929-1437;

Natalia A. Gomzyakova — Junior Researcher of the Department of Geriatric Psychiatry V. M. Bekhterev National Medical Research Center of psychiatry and neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; e-mail: astragothic@gmail.com; ORCID 0000-0002-0300-0861;

Aleksandr Ya. Vuks — Head Specialist of the Scientific and organizational Department V. M. Bekhterev National Medical Research Center of psychiatry and neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; e-mail: a.ja.vuks@gmail.com; ORCID 0000-0002-6700-0609.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *И. К. Стулов*; сбор и математический анализ данных — *Н. М. Залуцкая*, *Н. А. Гомзякова*, *А. Я. Вукс*; подготовка рукописи — *И. К. Стулов*, *Л. В. Лукина*, *Н. И. Ананьева*.

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: *IKS* aided in the concept and plan of the study; *NMZ*, *NAG*, *AYaV* provided collection and mathematical analysis of data; *IKS*, *LVL*, *NIA* preparation of the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure: The author declares no conflict of interest.

Соответствие принципам этики: Одобрение этического комитета не требовалось, информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards. The approval of the ethics committee was not required, informed consent was obtained from each patient.

Поступила/Received: 30.12.2022.

Принята к печати/Accepted: 26.02.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Petersen R.C., Lopez O, Armstrong M.J. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 2018. Vol. 90, No. 3. P. 126–135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826.

2. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021. Т. 121, № 10–3. С. 6–137. [Bogolepova A.N. et al. Clinical guidelines «Cognitive disorders in elderly and senile patients». *Journal of Neurology and Psychiatry. S. S. Korsakov*, 2021, Vol. 121, No. 10–3, pp. 6–137 (In Russ.)].
3. Незнанов Н.Г., Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Андреев Е.В., Ахмерова Л.Р., Ежова Р.В., Саломатина Т.А., Стулов И.К. Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018. № 4. С. 3–11. [Neznanov N.G., Ananyeva N.I., Zalutskaya N.M., Andreev E.V., Akhmerova L.R., Ezhova R.V., Salomatina T.A., Stulov I.K. Neurovisualisation of the hippocampus: role in diagnostic of the early Alzheimer disease. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*, 2018, No. 4, pp. 3–11 (In Russ.)]. doi: 10.31363/2313-7053-20.
4. Стулов И.К., Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Залуцкая Н.М. Роль МР-морфометрии субполей гиппокампа в диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза // *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2022. Т. 14, № 2. С. 153–159. [Stulov I.K., Ananyeva N.I., Lukina L.V., Zalutskaya N.M. The role of MR-morphometry of the hippocampal subfields in the diagnosis of mild cognitive impairment of various origins. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov*, 2022, Vol. 14, No 2, pp. 153–159 (In Russ.)].
5. Firbank M.J., Barber R., Burton E.J. et al. Validation of a fully automated hippocampal segmentation method on patients with dementia // *Human brain mapping*. 2008. Vol. 29, No. 12. P. 1442–1449. doi: 10.1002/hbm.20480.
6. Van Staaldin E.K., Zeineh M.M. Medial Temporal Lobe Anatomy // *Neuroimaging Clinics*. 2022. Vol. 32, No. 3. P. 475–489. doi: 10.1016/j.nic.2022.04.012.
7. Wu J., Shahid S.S., Lin Q. et al. Multimodal magnetic resonance imaging reveals distinct sensitivity of hippocampal subfields in asymptomatic stage of Alzheimer's disease // *Frontiers in aging neuroscience*. 2022. Vol. 4. P. 1–15. doi: 10.3389/fnagi.2022.901140.
8. Tran T.T., Speck C.L., Gallagher M. et al. Lateral entorhinal cortex dysfunction in amnesic mild cognitive impairment // *Neurobiology of aging*. 2022. Vol. 112. P. 151–160. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.12.008.
9. Wong F.C.C., Yatawara C., Low A. et al. Cerebral small vessel disease influences hippocampal subfield atrophy in mild cognitive impairment // *Translational Stroke Research*. 2021. Vol. 12, No. 2. P. 284–292. doi: 10.1007/s12975-020-00847-4.
10. He M., Li Y., Zhou L. et al. Relationships Between Memory Impairments and Hippocampal Structure in Patients With Subcortical Ischemic Vascular Disease // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022. Vol. 14. P. 1–12. doi: 10.3389/fnagi.2022.823535.
11. Pin G., Coupé P., Nadal L. et al. Distinct hippocampal subfields atrophy in older people with vascular brain injuries // *Stroke*. 2021. Vol. 52, No. 5. P. 1741–1750. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.03174.
12. Popuri K., Ma D., Wang L. et al. Using machine learning to quantify structural MRI neurodegeneration patterns of Alzheimer's disease into dementia score: Independent validation on 8,834 images from ADNI, AIBL, OASIS, and MIRIAD databases // *Human Brain Mapping*. 2020. Vol. 41, No. 14. P. 4127–4147. doi: 10.1002/hbm.25115.
13. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimer's & dementia*. 2011. Vol. 7, No. 3. P. 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
14. Tardif C.L., Devenyi G.A., Amaral R.S.C. et al. Regionally specific changes in the hippocampal circuitry accompany progression of cerebrospinal fluid biomarkers in preclinical Alzheimer's disease // *Human brain mapping*. 2018. Vol. 39, No. 2. P. 971–984. doi: 10.1002/hbm.23897.
15. Izzo J., Andreassen O.A., Westlye L.T. et al. The association between hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and conversion to Alzheimer's disease // *Brain Research*. 2020. Vol. 1728. P. 146591. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146591.
16. Kagerer S. M., Schroeder C., Van Bergen J.M.G. et al. Low Subicular Volume as an Indicator of Dementia-Risk Susceptibility in Old Age // *Frontiers in aging neuroscience*. 2022. Vol. 14. P. 811146. doi: 10.3389/fnagi.2022.811146.
17. Enkirsch S. J., Träschütz A., Müller A. et al. The ERICA score: an MR imaging-based visual scoring system for the assessment of entorhinal cortex atrophy in Alzheimer disease // *Radiology*. 2018. Vol. 288, No. 1. P. 226–333. doi: 10.1148/radiol.2018171888.

Открыта подписка на 2-е полугодие 2023 года.

Подписной индекс:

Объединенный каталог «Пресса России» **42177**

УДК 616.61-001.07/08

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-74-82>

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДИАПАЗОН ПОЧКИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹К. А. Чиглинцев[✉], ¹А. В. Зырянов[✉], ²А. Ю. Чиглинцев[✉], ¹А. А. Макарян[✉]

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Медицинский диагностический центр «Арника», Челябинск, Россия

ВВЕДЕНИЕ: В основе реабилитации почек после травмы лежит восстановление процессов кровоснабжения и микроциркуляции.

ЦЕЛЬ: Методами радионуклидной диагностики установить показатели функциональной активности почек в посттравматическом периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Верификация степени тяжести (1–3) и сегментарной локализации травмы почки выполнялась лучевыми методами у 196 пострадавших. Методом статической сцинтиграфии определены общая функция почки, ее дефицит, методом динамической сцинтиграфии — васкуляризация почек (%), скорость клубочковой фильтрации, транзит радиофармпрепарата в паренхиме. Исследование проведено в ближайшем (до 30 суток) и отдаленном (до 6 месяцев) периодах после травмы. *Статистика:* Статистический анализ проводился с помощью пакетов программ Statistica 6/0; Excel Microsoft Office. При нормальном распределении переменных, для определения различий между двумя независимыми группами, использовали парный t-критерий Стьюдента. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Полученные данные демонстрируют, что объем вовлеченной в повреждение паренхимы и тяжесть травмы определяют функциональную активность почки. Потеря общей функции почки установлена при увеличении площади повреждения до 3 сегментов — $23,7 \pm 0,4\%$ в ближайшем периоде после травмы и $16,0 \pm 0,4\%$ в отдаленном периоде. В случаях разрывов паренхимы потеря общей функции составляла $7,1 \pm 0,3\%$, но только в ближайшем периоде после травмы. Суммарный кровоток в скомпрометированном органе значимо страдал только при травме 3 сегментов на изученных сроках наблюдения, соответственно: $34,9 \pm 1,0$ и $41,8 \pm 0,4\%$. Снижение СКФ отмечено в отдаленном посттравматическом периоде при максимальной зоне контузии ($38,3 \pm 1,6$ мл/мин) и разрушении участка почки ($44,4 \pm 1,6$ мл/мин).

ОБСУЖДЕНИЕ: При травматических нарушениях гемодинамики, ведущих к развитию области местной ишемии, в сохранность кровотока включаются артериовенозные анастомозы для интенсификации тканевого кровотока. Развивается адаптивная артериальная гиперемия, призванная сохранить функции почки. Установлено увеличение васкуляризации, мочеобразовательной функции поврежденного органа при контузии 1 сегмента. Вовлечение большего объема паренхимы снижает вероятность шунтирования потока крови по артериовенозным анастомозам и приводит к углублению ишемии органа. За относительным снижением магистрального перфузионного давления следует снижение органного его звена в перитубулярных капиллярах и повышение канальцевого давления, о чем свидетельствуют показатели транзита радионуклида. Соответственно снижается и функционально зависящая от гемодинамики величина — скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Возвращение показателей в функциональный диапазон в отдаленном периоде констатируется только в случаях, ограниченных до 2 поврежденных участков паренхимы органа, а стойкая деградация параметров лидировала в группах с контузией 3 сегментов почки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: При тупой закрытой травме почки контузионные повреждения 1 степени тяжести, превышающие $\frac{1}{2}$ объема вовлеченной паренхимы, влекут более тяжелые нарушения функциональной активности почки, чем единичные непроникающие разрывы ее ткани 2 и 3 степени тяжести.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: травма почки, сцинтиграфия, общая функция почки, васкуляризация почки, скорость клубочковой фильтрации, транзит радиофармпрепарата в почке

*Для корреспонденции: Чиглинцев Кирилл Александрович, e-mail: med_654@mail.ru

Для цитирования: Чиглинцев К.А., Зырянов А.В., Чиглинцев А.Ю., Макарян А.А. Функциональный диапазон почки после травмы низкой степени тяжести: рандомизированное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 74–82, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-74-82>.

FUNCTIONAL RANGE OF THE KIDNEY AFTER A LOW-SEVERITY INJURY: A RANDOMIZED STUDY

¹Kirill A. Chiglintsev[✉], ¹Aleksandr V. Zyryanov[✉], ²Albert Yu. Chiglintsev[✉], ¹Aleksandr A. Makarian[✉]

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²Medical Diagnostic Center «Arnika», Chelyabinsk, Russia

INTRODUCTION: The basis of renal rehabilitation after trauma is restoration of blood supply and microcirculation processes.

OBJECTIVE: To establish the kidneys' functional activity indicators in the posttraumatic period using radionuclide diagnostics.

MATERIAL AND METHODS: Verification of severity degree (1–3) and segmental localization of kidney trauma was carried out using radiology methods in 196 patients. Static scintigraphy was used to determine general renal function and its deficit, dynamic scintigraphy was used for renal vascularization (%), glomerular filtration rate, radiopharmaceutical transit in the parenchyma. The study was conducted in the immediate (up to 30 days) and distant (up to 6 months) periods after the injury.

Statistics: Statistical analysis was performed using Statistica 6/0 software packages; Excel Microsoft Office. Under normal distribution of variables, paired Student's t-test was used to determine differences between two independent groups. The reliability of accepted statistical estimates was at least 95%.

RESULTS: The findings demonstrate that the volume of parenchyma involved in the injury and the severity of injury determine the functional activity of the kidney. Loss of total kidney function was found when the damage area involved up to 3 segments — $23.7 \pm 0.4\%$ in the immediate period after injury, and $16.0 \pm 0.4\%$ in the remote period. In cases of parenchymal tears, the loss of total function was $7.1 \pm 0.3\%$, but only in the immediate period after injury. Total blood flow in the compromised organ was significantly affected with injury of 3 segments at the studied follow-up periods, respectively: 34.9 ± 1.0 and $41.8 \pm 0.4\%$. Decrease in GFR was seen in the remote post-traumatic period with maximal contusion zone (38.3 ± 1.6 ml/min) and kidney part destruction (44.4 ± 1.6 ml/min).

DISCUSSION: In case of trauma affecting circulation with development of a local area of ischemia, arterio-venous anastomoses are involved in the preservation of blood flow to intensify the tissue blood flow. Adaptive arterial hyperemia, designed to preserve kidney function, develops. In the case of segment 1 contusion an increase in vascularization and urinary excretion of the injured organ was established. Involvement of a greater volume of parenchyma reduces the probability of blood flow shunting through arterio-venous anastomoses and leads to deepening organ ischemia. Relative decrease in main perfusion pressure is followed by the decrease of its organ component in peritubular capillaries and increase of tubular pressure as evidenced by radionuclide transit data. Correspondingly, there is a decrease of glomerular filtration rate value that is functionally dependent on blood circulation. Restoration of parameters to the normal functional range in the distant period was found only in cases restricted up to 2 damaged parts of the organ parenchyma, and steady degradation of the parameters was leading in the groups with contusion of 3 kidney segments.

CONCLUSION: In case of blunt trauma of the kidney, grade 1 contusion injuries exceeding $1/2$ the volume of the involved parenchyma entail more severe impairment of renal function than a single non-penetrating tissue ruptures of the 2nd and 3rd grade.

KEYWORDS: renal trauma, scintigraphy, total renal function, renal vasculature, glomerular filtration rate, radio-pharmaceutical transit in the kidney

*For correspondence: Kirill A. Chiglintsev, e-mail: med_654@mail.ru

For citation: Chiglintsev K.A., Zyryanov A.V., Chiglintsev A.Yu. Makarian A.A. Functional range of the kidney after a low-severity injury: a randomized study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 74–82, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-74-82>.

Введение. Подавляющее большинство повреждений почек (77–80%) связаны с тупой, непроникающей травмой [1]. Из них 80–85% относятся к низкой (I–III Grade OIS AAST), некритической степени тяжести (low grade), имеют только паренхиматозный раневой компонент, с последующим консервативным лечением [2]. Принципиальная общность характера повреждения и лечебной тактики обусловило возможность объединения в отдельный блок указанных степеней при изучении функциональной способности почки после травмы [3].

Механические воздействия на почку приводят к расстройствам органного кровотока с последующей дисфункцией микроциркуляции, обеспечивающей

метаболические и гомеостатические функции. Деление артериального русла почки предполагает конечность сегментарных артерий и кровоснабжение ими ограниченных паренхиматозных областей. В 1954 г. F. T. Graves [4] разработал классификацию почечных сегментов, получившую впоследствии многочисленную и значимую доказательность [5]. Автор описал 5 сегментов почки: апикальный, охватывающий верхний полюс; верхний, для передне-верхнего сегмента; средний, для передне-нижнего сегмента; нижний, для нижнего полюса; и задний, для всей задней области между апикальным и нижним сегментом.

Главная перспектива реабилитации почек после травмы — восстановление адекватной физиологической

деятельности, в основе которой лежат процессы кровоснабжения и микроциркуляции. На данное время только радиоизотопные методики, количественно оценивающие накопление паренхимой почки нефротропных радиофармпрепаратов (РФП), состоящих из комплекса радионуклида (радиоактивной метки) и специфических сложных химических соединений (лигандов), связывающихся с радиоактивной меткой, способны дать представление о раздельной функциональной активности почек [6]. По мнению Н.А.Лопаткина и соавт. [7], одним из показаний к проведению радионуклидного обследования мочевыводящей системы является травма почек.

Дебют использования метода радиоиндикации на биологических объектах отмечен в 1913 г., а первые шаги применения его с диагностической целью начались с 1925 г. Последующее появление РФП и детектирующей аппаратуры в 1960 г. и дальнейшее развитие ядерной медицины позволили сформулировать основную парадигму медицинского использования радионуклидов — максимального приближения к физиологическим и биохимическим процессам, протекающим в организме человека (Общество ядерной медицины и молекулярной визуализации — SNMMI, Европейская ассоциация ядерной медицины — EANM). В настоящее время радионуклидные методики являются «золотым стандартом» в оценке функции почек [8].

В современной литературе, особенно в отечественной, сведения о радионуклидных исследованиях при травме почки некротической степени тяжести освещены недостаточно полно, в основном фрагментарны и в подавляющем большинстве относятся к детской травме. Между тем еще в 1943 г. А. Трабиссо [9] в эксперименте на собаках рентгенологически установил, что ушиб почки оказывает серьезное влияние на функциональную способность почки.

Цель. Методами радионуклидной диагностики установить показатели функциональной активности почек в посттравматическом периоде.

Материал и методы. В рандомизированном контролируемом диагностическом исследовании приняли участие 196 пострадавших (175 мужчин, 21 женщина) с изолированными повреждениями почек некротической степени тяжести, установленными в ходе комплексного клинико-лабораторного и лучевого обследования. В критерии отбора, кроме диагностированной травмы, вошел возраст пострадавших, который находился в диапазоне от 20 до 30 лет ($22,0 \pm 1,2$ года). Это было продиктовано тем, что А.П. Васильевым и соавт. [10] выявлены физиологическое снижение резерва тканевой гемоперфузии и активизация артериоло-веноулярного шунтирования крови после 40 лет. Изучение результатов функциональных возможностей почек проводилось в ближайшем (до 30 суток) и отдаленном (до 6 месяцев) периодах после травмы. Группу контроля составили 35 мужчин в возрасте 18–20 лет, находившихся

на обследовании и лечении с заболеваниями наружных половых органов по направлению медицинской комиссией РВК. Все испытуемые предварительно были ознакомлены с содержанием диагностических манипуляций, получено информированное согласие на него (Приказ Минздравсоцразвития России от 23.04.2012 г. № 390).

Степень повреждения почки — Grade I–III [11] и сегментное распределение очагов травмы определяли ультрасонографическим полипозиционным исследованием на аппарате Ge Healthcare Vivid-7 (США) экспертного класса с использованием высокочастотного (частота до 5 МГц) конвексного датчика. Эхографическую оценку ведущих очаговых изменений при травме почки осуществляли на основании морфодинамических стереотипов, прямых и косвенных признаков травм [12]. МСКТ проводилась на томографе Optima 660 GE по программе непрерывного спирального сканирования с коллимацией 5–10 мм и шагом спирали 1,5–2,0 в нативном состоянии и с контрастированием препаратами «Ультравист» или «Омник».

Радионуклидное обследование проведено в тождественных условиях очередного и предшествующего освидетельствования. Для оценки относительной общей функции почки выполняли статическую нефросцинтиграфию в стандартной методике [13] с использованием тубулотропного ^{99m}Tc -DMSA (2,3-димеркаптоянтарная кислота, меченная ^{99m}Tc , «Диамед», Россия) в дозе 80–100 МБк. Исследование осуществлено на гамма-камере NB-9100 (Венгрия) с компьютерной системой обработки информации «ГОЛДРАДА» и «СЦИНТИПРО®». Рассчитывали включение РФП в каждую почку (в процентах от общего счета количества импульсов, исходящих от почки). Накопление в одной из почек менее 45% «активности», зарегистрированной над двумя почками, свидетельствовало о ее функциональной неполноценности [14]. Снижение функции почек определяли как абсолютную разницу в процентах между пораженной и здоровой почкой [15].

Для получения качественной и количественной информации о состоянии почечного кровотока на макро- и микроциркуляторном уровнях, оценки функционального состояния почечной паренхимы и отдельных звеньев нефрона, раздельного анализа функции транзита РФП в паренхиме [16] выполняли динамическую ангионевросцинтиграфию. Динамическая визуализация представлена в виде последовательности сцинтиграмм, отражающих изменения в переносе, накоплении и элиминации РФП в отношении времени и месторасположения в почке. Ангионевросцинтиграфию проводили с гломерулотропным ^{99m}Tc -ДТПА (CaNa_3 -диэтилентриаминпентаацетат, меченный ^{99m}Tc , «Диамед», Россия) болюсно, объемной активностью 370 МБк в двухэтапном режиме:

1) сосудистая фаза, 60 с (1 кадр/с) — ангиография, позволяющая оценить скорость заполнения артериального отдела кровеносной системы почек;

2) паренхиматозная фаза для оценки фильтрации и экскреции — 20 мин (1 кадр/20 с).

При обработке данных выбирали зоны интереса, для которых строили кривые активность–время с последующим вычитанием фона. Анализ изображений производился по следующим показателям: положение, форма, размер и контуры почек; интенсивность и равномерность включения РФП в паренхиму. Для оценки и разграничения нарушений различных функций анализировали количественные показатели: васкуляризация почек (%); скорость клубочковой фильтрации — показатель функции клубочкового аппарата почек [17], адаптированная на стандартную поверхность тела, как суммарная, так и отдельно для каждой из почек (СКФ, мл/мин, % от суммарного объема); индекс времени транзита РФП в паренхиме (РТТИ — parenchymal transit time index, с) и среднее время транзита в паренхиме (МРТТ — mean parenchymal transit time, с) [18].

Статистический анализ проводился с помощью пакетов программ Statistica 6/0; Excel Microsoft Office. При нормальном распределении переменных, для определения различий между двумя независимыми группами, использовали парный t-критерий Стьюдента. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

Результаты. Количественная оценка общей функции почки при травмах некротической степени тяжести представлена в табл. 1.

Из таблицы видно, что значимый дефицит общей функции наблюдается при увеличении площади повреждения, вне зависимости от сроков наблюдения, а также в случаях разрывов паренхимы в ближайший период после травмы.

Таблица 1
Общая функция почки в зависимости от вида травмы и сроков наблюдения (%)

Table 1
General renal function, depending on the type of injury and the follow-up period (%)

Вид травмы	Накопление РФП в паренхиме почки
Ближайший период после травмы	
Контузия 1 сегмента (Grade I), n=73	54,8±1,4
Контузия 2 сегментов (Grade I), n=39	46,3±0,6
Контузия 3 сегментов (Grade I), n=28	34,6±0,9 (потеря функции почки 23,7±0,4)
Разрыв почки (Grade II–III), n=56	41,8±1,5* (потеря функции почки 7,1±0,3)
Отдаленный период после травмы	
Контузия 1 сегмента (Grade I), n=73	55,4±1,6
Контузия 2 сегментов (Grade I), n=39	45,9±1,2
Контузия 3 сегментов (Grade I), n=28	38,0±0,8 (потеря функции почки 16,0±0,4)
Разрыв почки (Grade II–III), n=56	51,4±2,1*

* Межгрупповые различия на сроках наблюдения.

* Intergroup differences in terms of follow-up.

В табл. 2 обобщены данные о функциональном состоянии паренхимы почки.

Полученные данные демонстрируют, что объем вовлеченной паренхимы и тяжесть повреждения определяют функциональную активность травмированной почки. В наблюдаемых периодах снижение процента васкуляризации паренхимы почки было в соответствии с поражением объема органа. Снижение СКФ в ближайшем периоде в абсолютных

Таблица 2
Показатели гемодинамики почки и СКФ при различных видах травмы и сроках наблюдения

Indicators of renal hemodynamics and GFR in various types of trauma and follow-up periods

Table 2

Вид травмы	Кровоток, %	СКФ, мл/%	МРТТ, с	РТТИ, с
Контроль	52,6±1,4	58,9±2,2/54,7	189,3±2,9	90,4±8,7
Ближайший период после травмы				
Контузия 1 сегмента (Grade I), n=73	56,7±1,2*	65,9±5,7/59,0	473,1±15,8*	345,1±11,9
Контузия 2 сегментов (Grade I), n=39	45,1±0,8*	61,2±6,8/48,1	525,6±18,8*	417,3±11,4*
Контузия 3 сегментов (Grade I), n=28	34,9±1,0*	51,3±4,8/40,3*	534,3±14,2*	414,8±13,8*
Разрыв почки (Grade II–III), n=56	51,9±1,2*	52,9±5,8/45,4	315,3±18,1*	323,6±16,5*
Отдаленный период после травмы				
Контузия 1 сегмента (Grade I), n=73	60,1±1,7*	69,3±6,7/58,9	216,5±5,3*	97,2±4,9
Контузия 2 сегментов (Grade I), n=39	48,0±0,6*	69,9±5,7/52,7	231,3±4,8*	105,7±6,5*
Контузия 3 сегментов (Grade I), n=28	41,8±0,4*	38,3±1,6/42,0*	345,4±7,4*	185,3±5,7*
Разрыв почки (Grade II–III), n=56	43,2±1,6*	44,4±3,9/44,2	240,7±6,4*	126,3±8,0*

* Межгрупповые различия на сроках наблюдения.

* Intergroup differences in terms of follow-up.

цифрах констатируется не выражено, но более рельефно оно выявляется в относительных цифрах в обоих временных отрезках наблюдения при вышеуказанных условиях поражения. Среднее время транзита радиотрассера через всю почку (МРТТ) статистически достоверно свидетельствовало о посттравматической атонии верхних мочевыводящих путей, а время транзита в паренхиме (РТТИ) выража-

ло ишемии микроциркуляторного русла. В отдаленный период снижение функционального состояния по всем анализируемым показателям лидировало в группах с контузией 3 сегментов и разрыва почки. В качестве иллюстрации к перечисленным результатам можем привести следующие клинические примеры (рис. 1–7).

I. Контузия почки Grade I

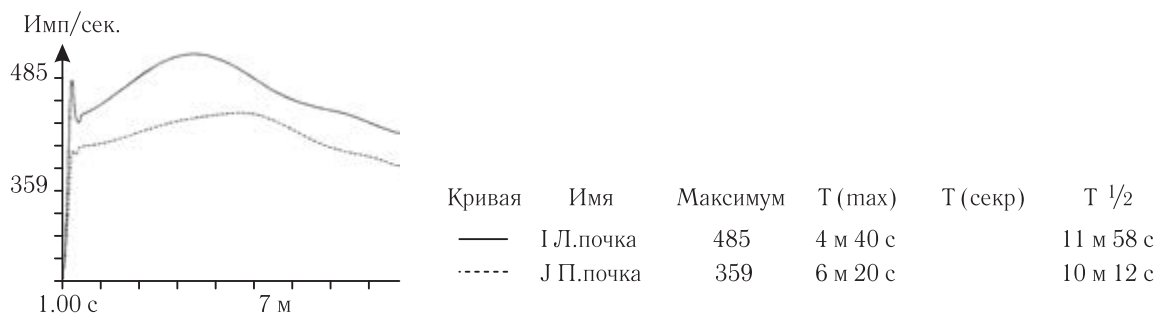


Рис. 1. Скан-копия реноангиографии пострадавшего Д., 36 лет, диагноз: ушиб правой почки (**1 сегмент**), исследование через 3 суток после травмы. Гистограмма: время максимального накопления РФП в *левой почке* — 19 с, вклад в общее накопление — 63,3%; время максимального накопления РФП в *правой почке* — 20 с, вклад в общее накопление — 36,7%. Показатели гистограммы «активность/время» приведены на скан-копии. Заключение: заполнение сосудистого русла почек асимметрично за счет снижения перфузии правой почки, временные параметры захвата и выведения РФП — нарушение выделительной функции правой почки легкой степени, слева — норма

Fig. 1. Radioisotope renal angiograms of the injured D., 36 years old, diagnosis: contusion of the right kidney (**1 segment**), examination 3 days after the injury. Histogram: time of maximum accumulation of the tracer *in the left kidney* — 19 s, contribution to the total accumulation — 63.3%; the time of maximum accumulation of the tracer *in the right kidney* is 20 s, the contribution to the total accumulation is 36.7%. The indicators of the «activity/time» histogram are shown. Conclusion: the filling of the renal vasculature is asymmetric due to a decrease in perfusion of the right kidney, the time parameters for the accumulation and excretion of tracer show mild decrease in the excretory function of the right kidney, it is normal on the left

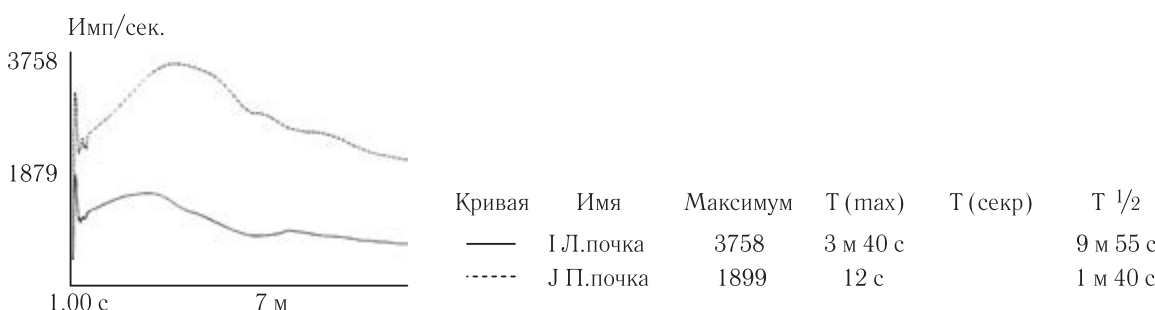


Рис. 2. Скан-копия реноангиографии пострадавшего К., 22 лет, диагноз: ушиб левой почки (**2 сегмента**), исследование через 3 суток после травмы. Гистограмма: время максимального накопления РФП в *левой почке* — 12 с, вклад в общее накопление — 37,2%; время максимального накопления РФП в *правой почке* — 12 с, вклад в общее накопление — 62,8%. Показатели гистограммы «активность/время» приведены на скан-копии. Заключение: заполнение сосудистого русла почек асимметрично за счет снижения перфузии левой почки, временные параметры захвата и выведения РФП — нарушение поглотительно-выделительной функции левой почки средней степени, справа — норма

Fig. 2. Radioisotope renal angiograms of the injured K., 22 years old, diagnosis: contusion of the left kidney (**2 segments**), examination 3 days after the injury. Histogram: the time of maximum accumulation of the tracer *in the left kidney* is 12 s, the contribution to the total accumulation is 37.2%; the time of maximum accumulation of tracer *in the right kidney* is 12 s, the contribution to the total accumulation is 62.8%. The indicators of the «activity/time» histogram are shown on the scanned copy. Conclusion: filling of the vascular bed of the kidneys is asymmetric due to a decrease in perfusion of the left kidney, the time parameters of the capture and excretion of RFP are a violation of the absorption and excretory function of the left kidney of medium degree, on the right — the norm

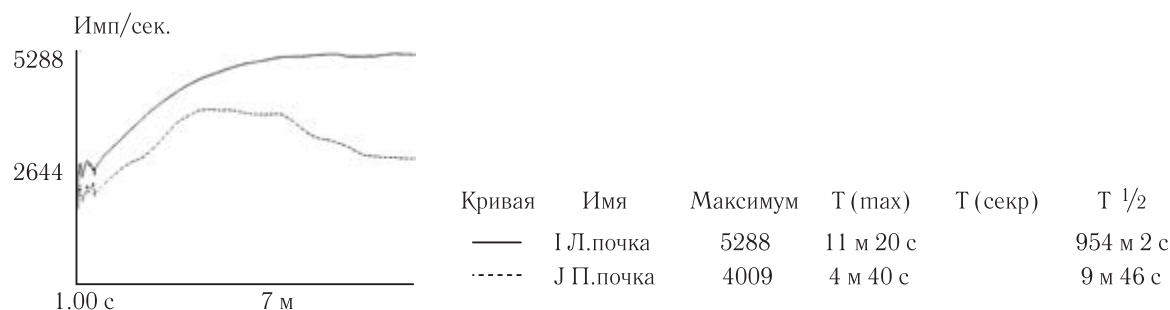


Рис. 3. Скан-копия реноангиографии пострадавшего А., 29 лет, диагноз: ушиб левой почки (3 сегмента), исследование через 7 суток после травмы. Гистограмма: время максимального накопления РФП в левой почке — 7 с, вклад в общее накопление — 56,1%; время максимального накопления РФП в правой почке — 8 с, вклад в общее накопление — 43,9%. Показатели гистограммы «активность/время» приведены на скан-копии. Заключение: заполнение сосудистого русла почек асимметрично за счет снижения перфузии правой почки, временные параметры захвата и выведения РФП — нарушение выделительной функции левой почки тяжелой степени, справа — норма

Fig. 3. Radioisotope renal angiograms of the injured A., 29 years old, diagnosis: contusion of the left kidney (3 segments), examination 7 days after the injury. Histogram: time of maximum accumulation of the tracer in the left kidney — 7 s, contribution to the total accumulation — 56.1%; the time of maximum accumulation of the tracer in the right kidney is 8 s, the contribution to the total accumulation is 43.9%. The indicators of the «activity/time» histogram are shown on the scanned copy. Conclusion: the filling of the renal vasculature is asymmetric due to a decrease in perfusion of the right kidney, the time parameters for the accumulation and excretion of the tracer show severely decreased excretory function of the left kidney, on the right side it is normal

II. Разрыв почки Grade III

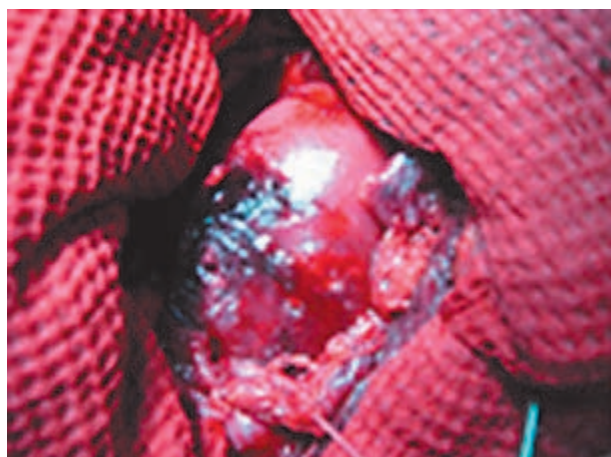


Рис. 4. Фото во время операции. Пострадавший С., 36 лет, диагноз: разрыв правой почки (по задней поверхности в средней трети почки разрыв паренхимы до 4 см длиной). Операция: ушивание разрыва правой почки

Fig. 4. Intraoperative photo. Injured S., 36 years old, diagnosis: rupture of the right kidney (parenchymal rupture up to 4 cm in length along the posterior surface in the middle part of the kidney). Operation: closure of the right kidney rupture

Обсуждение. В 1956 г. R. R. M. Borghraef и R. F. Pitts [19] показали, что при скintiграфии РФП поглощается корковым веществом почки, фиксируясь тубулярными клетками, тем самым отражает интенсивность внутрпочечной микрогемоциркуляции и транспортную функцию эпителия проксимальных канальцев, как совокупность процессов паренхиматозной микроциркуляции. По мнению В. И. Козлова [20], «...относительно конструкции микрососудистых сетей в функциональном отношении, ведущей гипотезой является представление, что



Рис. 5. Фото с монитора компьютера. Динамическая нефросцинтиграфия пострадавшего С., 36 лет: расположение почек типичное, почки обычной формы и размеров, контуры почек ровные, распределение РФП в правой почке диффузно-неравномерное, снижено, в левой почке — равномерное

Fig. 5. Photo taken from a computer screen. Dynamic renal scintigraphy of the injured S., 36 years old: the location of the kidneys is typical, the kidneys are of normal shape and size, the contours of the kidneys are even, the distribution of tracer in the right kidney is diffusely uneven, reduced, in the left kidney it is uniform

каждый микрососудистый модуль (капиллярная сеть с окружающими тканевыми компонентами) обеспечивает кровоснабжение в соответствующем микрорегионе органа и поддержание в нем гомеостаза, и рассматривается как функциональный элемент органа». При травме возникают комбинированные (интраваскулярные, трансмуральные, экстраваскулярные) нарушения микрогемоциркуляции, ведущие

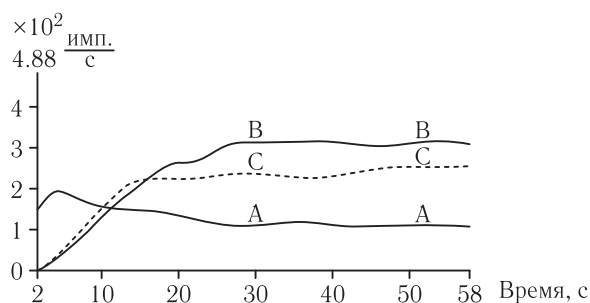


Рис. 6. Скан-копия реноангиографии пострадавшего С., 36 лет. Гистограмма: время максимального накопления РФП в левой почке (С) — 26 с, в правой почке (В) — 24 с; максимальная активность в левой почке — 240 имп/с, в правой почке — 319 имп/с; вклад в общее накопление левой почкой — 43%, правой почкой — 57%; средняя скорость накопления в левой почке — 9,2 имп/с, в правой почке — 13,3 имп/с; вклад в суммарную скорость левой почкой — 41%, правой почкой — 59%

Fig. 6. Radioisotope renal angiograms of the injured S., 36 years old. Histogram: the time of maximum accumulation of the tracer in the left kidney (C) — 26 s, in the right kidney (B) — 24 s; maximum activity in the left kidney — 240 imp/s, in the right kidney — 319 imp/s; contribution to the total accumulation by the left kidney — 43%, by the right kidney — 57%; the average accumulation rate in the left kidney was 9.2 imp/s, in the right kidney — 13.3 imp/s; the contribution to the total velocity by the left kidney is 41%, by the right kidney — 59%

к развитию области местной ишемии. В сохранность периферического кровотока включаются артериовенозные анастомозы для интенсификации тканевого кровотока в метаболически активных зонах [21]. И, как следствие, создаются условия для развития адаптивной органной артериальной гиперемии, призванной сохранить специфические функции почки и обеспечить репаративные процессы [22]. Результат этого компенсаторного механизма обнаруживается в наших исследованиях в виде умеренного увеличения процента васкуляризации, мочеобразовательной функции поврежденной почки в обоих периодах наблюдения на ограниченном одним сегментом участке. Вовлечение большего объема паренхимы снижает вероятность шунтирования потока крови по артериовенозным анастомозам и приводит к ишемии органа. За относительным снижением магистрального перфузионного давления следует снижение органного его звена в перитубулярных капиллярах и повышение канальцевого давления, о чем свидетельствуют показатели МРТТ и РТТИ, что, по мнению J. Bomanji и соавт. [23], является следствием спастической рефлекторной реакции симпатической нервной системы. Соответственно снижается и функционально зависящая от гемоциркуляции величина СКФ. Возвращение показателей в функциональный диапазон в отдаленном периоде констатируется только в случаях, ограниченных до 2 поврежденных участков паренхимы органа.

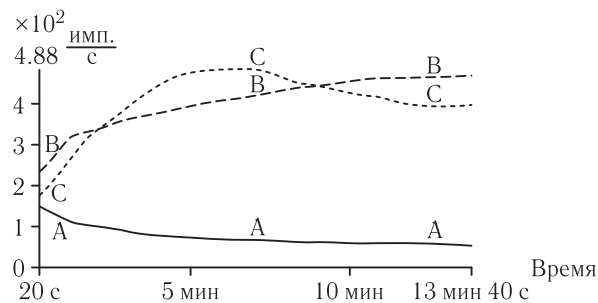


Рис. 7. Скан-копия кривых «активность/время» пострадавшего С., 36 лет. Гистограмма: время максимального накопления РФП левой почкой (С) — 6 мин 40 с, правой почкой (В) — 13 мин 20 с; вклад в общее накопление левой почкой — 51%, правой почкой — 49%; время полувыведения левой почкой — 6 мин 35 с, правой почкой >20 мин; реноиндекс левой почки — 46%, правой почки — 54%. Заключение: тяжелая степень нарушения выделительной функции правой почки, легкая степень нарушения выделительной функции левой почки

Fig. 7. Activity/time curves of the injured S., 36 years old. Histogram: the time of maximum accumulation of tracer by the left kidney (C) — 6 min 40 s, by the right kidney (B) — 13 min 20 s; contribution to the total accumulation by the left kidney — 51%, by the right kidney — 49%; elimination half-life by the left kidney — 6 min 35 s, by the right kidney > 20 min; renoindex of the left kidney — 46%, of the right kidney — 54%. Conclusion: a severe decrease in the excretory function of the right kidney, a mild decrease in the excretory function of the left kidney

В оценке стандартизированной общей функции почки A. Boubaker и соавт. [24] выделяли 3 степени суммы активности почки:

- 1) легкое нарушение — 45–40%;
- 2) умеренное — 30–40%;
- 3) тяжелое — менее 30%.

В полученных нами результатах контузионные поражения ограниченных участков почки (Grade I, 1–2 сегмента) не приводят к снижению общей функции почки. При распространенных контузиях паренхимы (Grade I, 3 сегмента) выявлялось умеренное нарушение общей функции почки ($34,6 \pm 0,9\%$) в ближайшем и отдаленном периодах ($38,0 \pm 0,8\%$), дефицит функции составил от $23,7 \pm 0,4$ до $16,0 \pm 0,4\%$. Одиночные разрывы коркового слоя сопровождалась легкой степенью потери общей функции ($41,8 \pm 1,5\%$, при дефиците до $7,1 \pm 0,3\%$) и только в ближайшем посттравматическом периоде. Необходимо отметить, что снижение процента васкуляризации почки и количества СКФ ведет к ухудшению общей функции органа и возникновению ее дефицита.

Изученный функциональный результат, освещенный в источниках литературы, свидетельствовал, что при полном заживлении травматического повреждения в течение 3 месяцев процент общей функции почки для Grade II и III по истечении этого периода

соответствует $44,7 \pm 8,4$ [25]. Те же авторы констатировали функциональные результаты через 1 год после травмы — общая функция почки составила $43,8 \pm 4,8\%$ [3]. G. A. Pereira Júnior и соавт. [26] через 6 лет после травмы обнаружили процент общей функции почки на уровне $42,2 \pm 5,5$ при III степени тяжести, Q. Ballouhey и соавт. [26] — $43,4 \pm 6,2$ при I–III степени тяжести. Надо отметить, что ни один из авторов не рассматривал контузионные поражения исходя из вовлекаемой площади органа. R. Moog и соавт. [27] отмечал, что потеря функционирующей паренхимы около 25% всегда имеется при контузии почки, и при I–III степени тяжести выявлял дефицит функции на стороне поражения до $12,8 \pm 3,1\%$, G. E. Tasian и соавт. [15] фиксировали дефицит до 15%. Совокупно исследователи постулируют следующие обобщения:

1) контузионные воздействия на почку всегда вызывают потерю функционирующей паренхимы [3, 26, 27];

2) снижение функции почек коррелируется со степенью повреждения OIS AAST [15];

3) окончательный функциональный результат после травмы можно оценить через 6 месяцев [3, 28].

Необходимо подчеркнуть, что авторы получили свои результаты, исследуя когорты пострадавших от предшкольного периода (от 3 лет) до подросткового возраста (до 18 лет), т.е. тогда, когда «незрелость» почек у детей и подростков находит выражение в значительно меньших ее резервных возможностях как гомеостатического органа [29]. Видимо, поэтому результаты нашего анализа концептуально совпадают с данными литературы, но расходятся в количественном отношении.

Заключение. При тупой закрытой травме почки контузионные повреждения (Grade I), превышающие $\frac{1}{2}$ объема вовлеченной паренхимы, влекут более тяжелые нарушения функциональной активности почки, чем единичные непроникающие разрывы ее ткани (Grade II–III).

Сведения об авторах:

Чиглинец Кирилл Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: med_654@mail.ru; ORCID 0000-0001-9888-688X; SPIN 9759-3328;

Зырянов Александр Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: zav1965@mail.ru; ORCID 0000-0001-8105-7233; SPIN 6193-4204;

Макарян Альберт Альбертович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: walter2711@mail.ru; ORCID 0000-0002-3554-5567; SPIN 4083-6575;

Чиглинец Александр Юльевич — доктор медицинских наук, заместитель главного врача Медико-диагностического центра «Арника»; 454007, Челябинск, ул. Рождественского, д. 7а; e-mail: Dr.Chiglintsev@Yandex.ru; ORCID 0000-0003-4704-7933; SPIN 4083-6575.

Information about the authors:

Kirill A. Chiglintsev — Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of the department of urology, nephrology and transplantology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University»; Russia, 620028, Yekaterinburg, Repina str., 3; e-mail: med_654@mail.ru; ORCID 0000-0001-9888-688X; SPIN 9759-3328;

Alexandr V. Zyryanov — Dr. of Sci. (Med.), Head of the department of urology, nephrology and transplantology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University»; Russia, 620028, Yekaterinburg, Repina str., 3; e-mail: zav1965@mail.ru; ORCID 0000-0001-8105-7233; SPIN 6193-4204;

Albert A. Makarian — Cand. of Sci. (Med.), associate professor, department of urology, nephrology and transplantology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University»; Russia, 620028, Yekaterinburg, Repina str., 3; e-mail: walter2711@mail.ru; ORCID 0000-0002-3554-5567; SPIN 4083-6575;

Alexandr Yu. Chiglintsev — Dr. of Sci. (Med.), deputy chief physician Medico-diagnostic center «Arnika», Chelyabinsk, Russia, 454007, Chelyabinsk, Rozhdestvensky str. 7a; e-mail: Dr.Chiglintsev@Yandex.ru; ORCID 0000-0003-4704-7933; SPIN 4083-6575.

Вклад авторов: все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *А.В. Зырянов*, сбор и обработка клинического материала, систематизация данных, написание текста — *К.А. Чиглинец*, редактирование статьи и адаптация рукописи — *А.Ю. Чиглинец*, обработка радиологических результатов, систематизация и интерпретация полученных данных — *А.А. Макарян*.

Authors' contributions: all authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution aided in the concept and plan of the study — *AVZ*, collection and processing of clinical material, systematization of data, writing of the text — *KACH*, editing of the article and adaptation of the manuscript — *AYuCh*, processing of radiological results, systematization and interpretation of the data obtained — *AAM*.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure: the author declares no conflict of interest.

Соответствие принципам этики: одобрение этического комитета не требовалось, информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards: ethical committee approval was not required and consent was obtained from each patient.

Поступила/Received: 22.06.2022.

Принята к печати/Accepted: 21.02.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kodama R. Contemporary treatment of renal trauma in Canada // *Can. Urol. Assoc. J.* 2019. Vol. 13, No. 6. P. 46–50. doi: 10.5489/cuaj.5980.
2. Lee M.A., Jang M.J., Lee G.J. Management of high-grade blunt renal trauma // *JTI.* 2017. Vol. 30, No. 4. P. 192–196. doi: 10.20408/jti.2017.30.4.192.
3. Keller M.S., Green M.Ch. Comparison of short- and long-term functional outcome of nonoperatively management renal injuries in children // *J. Pediatr. Surg.* 2009. Vol. 44, No. 1. P. 144–147. doi: 10.1016/j.pedsurg.2008.10.022.

4. Graves F.T. The anatomy of the intrarenal arteries and its application to segmental resection of the kidney. *BJS*. 1954. Vol. 42, No. 172. P. 132–139. doi: 10.1002/bjs.18004217204.
5. Klatté T., Ficarra V., Gratzke Ch., Kaouk J., Kutikov A., Macchi V., Mottrie A., Porpiglia F., Porter J., Rogers C.G., Russo P., Thompson R.H., Uzzo R.G., Wood Ch.G., Gill I.S. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy // *Eur. Urol.* 2015 Vol. 68, No. 6. P. 980–992. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.010.
6. Morita S., Inokuchi S., Tsuji T., Fukushima T., Higami S., Yamagima T., Shinichi L. Arterial embolization in patients with grade-4 blunt renal trauma: evaluation of the glomerular filtration rates by dynamic scintigraphy with 99mTechnetium-diethylene triamine pentacetic acid // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2010. Vol. 18. P. 11. doi: 10.1186/1757-7241-18-11.
7. Лопаткин Н.А., Глейзер Ю.А., Мазо Е.Б. *Радиоизотопная диагностика в уронефрологии*. М.: Медицина, 1977. 320 с. [Lopatkin N.A., Glejzer Yu.A., Mazo E.B. *Radioisotope diagnostics in uroonephrology*. Moscow: Publishing house Medicina, 1977. 320 p. (In Russ.).]
8. Keramida G., James J.M., Prescott M.C., Mary C., Peters A.M. Pitfalls and limitation of radionuclide renal imaging in adults // *Semin. Nucl. Med.* 2015. Vol. 45, No. 5. P. 428–439. doi: 10.1053/j.semnucmed.2015.02.008.
9. Trabucco A. Some radiologic findings and anatomo-pathological results of experimental renal trauma // *J. Urol.* 1943. Vol. 49, No. 5. P. 601–617. doi: 10.1016/S0022-5347(17)70591-5.
10. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Возрастные особенности микрогемодиализации // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2012. Т. 11, № 4. С. 23–27. [Vasilev A.P., Strelcova N.N. Age peculiarities of microhemocirculation. *Regional circulation and microcirculation*, 2012, Vol. 11, No. 4, pp. 23–27 (In Russ.).] doi: 10.24884/1682-6655-2012-11-4-23-27.
11. Chien L.C., Vakli M., Nguyen J. et al. The American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale 2018 update for computed tomography-based grading of renal trauma: a primer for the emergency radiologist // *Emerg. Radiol.* 2020. Vol. 27, No. 1. P. 63–73. doi: 10.1007/s10140-019-01721-z.
12. Карпова И.Ю., Стриженов Д.С., Егорская Л.Е., Ладыгина Т.М., Егорская А.Т. Неотложная ультразвуковая диагностика и принципы стартовой терапии при травме живота у детей // *Медицинский альманах*. 2019. Т. 51, № 5–6. С. 69–74. [Karpova I.Yu., Strizhenok D.S., Egorskaya L.E., Ladygina T.M., Egorskaya A.T. Emergency ultrasound diagnosis and principles of starter therapy in pediatric abdominal trauma. *Medical almanac*, 2019, Vol. 51, No. 5–6, pp. 69–74 (In Russ.).] doi: 10.21145/2499-9954-2019-5-69-74.
13. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. *Национальное руководство по радионуклидной диагностике*. Томск: STT, 2010. № 2. С. 211–215. [Lishmanov Yu.B., Chernov V.I. *National Guidelines for Radionuclide Diagnostics*. Tomsk: STT, 2010, No. 2, pp. 211–215 (In Russ.).]
14. Stokland E., Hellström M., Jacobsson B., Jodal U., Sixt R. Evaluation of DNSA scintigraphy and urography in assessing both acute and permanent renal damage in children // *Acta Radiol.* 1998. Vol. 39, No. 4. P. 447–452. doi: 10.1080/02841859809172462.
15. Tasian G.E., Aaronson D.S., McAnich J.W. Evaluation of renal function after renal injury: correlation with the American Association for the Surgery of Trauma Injury Scale // *J. Urol.* 2010. Vol. 183, No. 1. P. 196–200. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.149.
16. Taylor A.T. Radionuclides in nephrourology, part 1: radiopharmaceutical, quality control, and quantitative indices // *J. Nucl. Med.* 2014. Vol. 55, No. 4. P. 608–615. doi: 10.2967/jnumed.113.133447.
17. Demir F., Balci T.A., Şimşek F.S., Demir M. Comparison of GFR values measured with different methods and the relative renal functions in patients with proven or suspected obstructive uropathy // *Turkish J. Nephrol.* 2020. Vol. 29. P. 190–195. doi: 10.5152/turkjnephrol.2020.3803.
18. Britton K.E., Maisey M.N., Collier B.D. *Clinical nuclear medicine*. London: Chapman & Hall Medical, 1998. 752 p.
19. Borghgraef R.R.M., Kessler R.H., Pitts R.F., Parks M.E., van Woert W., MacLeod M.B. Plasma regression, distribution and excretion of radiomercury in relation to diuresis following the intravenous administration of Hg203 labelled chlormerodrin to the dog // *J. Clin. Invest.* 1956. Vol. 35, No. 9. P. 1055–1066. doi: 10.1172/JCI103351.
20. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2006. Т. 5, № 1. С. 84–101. [Kozlov V.I. Blood microcirculatory system: clinical and morphological aspects of the study. *Regional circulation and microcirculation*, 2006, Vol. 5, No. 1, pp. 84–101 (In Russ.).]
21. Abrams H.L. The collateral circulation: response to ischemia // *AJR*. 1983. Vol. 140. P. 1051–1063. doi: 10.2214/ajr.140.6.1051.
22. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020. Т. 19, № 1. С. 2–92. [Litvickij P.F. Disorders of regional blood flow and microcirculation. *Regional circulation and microcirculation*, 2020, Vol. 19, No. 1, pp. 82–92 (In Russ.).] doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92.
23. Bomanji J., Boddy S.A.M., Briton K.E., Nimmon C.C., Whitfield H.N. Radionuclide evaluation pre- and postextracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi // *J. Nucl. Med.* 1987. Vol. 28, No. 8. P. 1284–1289. PMID: 3302133.
24. Boubaker A., Prior J.O., Meuwly J.-Y., Bischof-Delaloye A. Radionuclide investigations of the urinary tract in the era of multimodality imaging // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47, No. 11. P. 1819–1836. PMID: 17079816.
25. Keller M.S., Coln C.E., Sartorelli K.H., Dreen M.Ch., Weber T.R. Functional outcome of nonoperative managed renal injuries in children // *J. Trauma*. 2004. Vol. 57, No. 1. P. 108–110. doi: 10.1097/01.ta.0000133627.75366.ca.
26. Pereira Júnior G.A., Muglia V.F., Dos Santos A.C., MiYake C.H., Nobre F., Kato M., Simões M.V., de Andrade J.I. Late evaluation of relationship between morphological and functional renal changes and hypertension after non-operative treatment of high-grade renal injuries // *World J. Emerg. Surg.* 2012. Vol. 7, No. 1. P. 26. doi: 10.1186/1749-7922-7-26.
27. Ballouhey Q., Moscovici J., Galinier P. Functional damages after blunt renal trauma in children // *Prog. Urol.* 2011. Vol. 21, No. 8. P. 569–571. doi: 10.1016/j.purol.2011.05.001.
28. Moog R., Becmeur F., Dutson E., Chevalier-Kaufmann I., Sauvage P., Brunot B. Functional evaluation by quantitative dimercaptisuccinic acid scintigraphy after kidney trauma in children // *J. Urol.* 2003. Vol. 169, No. 2. P. 641–644. doi: 10.1097/01.ju.0000047160.79260.07.
29. Ваганов П.Д., Яновская Э.Ю., Манджиева Э.Т. Периоды детского возраста // *Российский медицинский журнал*. 2018. Т. 24, № 4. С. 185–190. [Vaganov P.D., Yanovskaya E.Yu., Mandzhieva E.T. Periods of childhood. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*, 2018, Vol. 24, No. 4, pp. 185–190 (In Russ.).] doi: 10.18821/0869-2106-2018-24-4-185-190.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ НА ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ: КОГОРТНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Л. В. Башкиров[✉], Н. М. Тоноян[✉], Т. А. Берген^{✉*}

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина, Новосибирск, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Перспективным направлением в диагностике является радиомика. В клинической практике при злокачественном новообразовании шейки матки (ЗНО ШМ) широко используется ультразвуковая и магнитно-резонансная диагностика. Отсутствие стандартов при проведении исследований влечет проблему выделения различных признаков, то есть отсутствие возможности сопоставления результатов работ разных учреждений.

ЦЕЛЬ: Проанализировать процедуры лучевой диагностики и оптимизировать модель для возможности расширенного масштабного многоцентрового математического анализа результатов лучевых методов исследования у коморбидных пациенток со ЗНО ШМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Ретроспективно изучены данные 362 процедур магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Philips Achieva, Нидерланды, 1.5T), 500 процедур ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, 500 процедур УЗИ забрюшинного пространства у 77 коморбидных пациенток с плоскоклеточным ЗНО ШМ и сердечно-сосудистой патологией, выполненные в 2012–2022 гг. Стадия по FIGO до лечения — 1A–4A. Возраст — $48,3 \pm 13,1$ года. Период наблюдения — $3,7 \pm 1,3$ года.

Статистика: Анализ данных проводился с использованием программы Stata 13 (StataCorpLP, CollegeStation, TX, USA). Нормальность распределения признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Условие равенства дисперсий распределения признаков рассчитывалось по критерию Левена. Для описательной статистики нормально распределенных признаков с равенством дисперсий использовалось вычисление средних значений и стандартных отклонений. Качественные переменные представлены в виде чисел (%). Выполнена логистическая регрессия. Уровень значимости для всех используемых методов установлен как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ: По данным УЗИ возможность сегментации была в 2,6%, по данным МРТ — в 100%. Проанализировано 1443 T2 TSE, 531 T1 TSE, 563 диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), 389 STIR, 1987 постконтрастных серий (в 272 случаях (75%) исследование сопровождалось введением контрастного вещества). Модель МРТ для последующего извлечения признаков у больных ЗНО ШМ должна состоять из T2-взвешенных изображений в сагиттальной плоскости, ДВИ в аксиальной плоскости с автоматическим построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Наиболее воспроизводимыми и ценными составляющими модели признаны ДВИ с автоматическим построением карт ИКД. Значение ИКД от зоны параметральной клетчатки значимо увеличивало вероятность рецидива, а при проведении ROC-анализа точка отсечения составила $1,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

ОБСУЖДЕНИЕ: Проведен анализ медицинских изображений УЗИ и МРТ в плане их ценности для радиомики. По результатам исследования МРТ является предпочтительным методом. Следующий важный шаг — стандартизация серий для извлечения дополнительной ценности из диагностических исследований и проведение многоцентровых ретроспективных исследований с использованием многокомпонентной модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Воспроизводимым и часто используемым методом с возможностью извлечения дополнительной ценности из изображений признана МРТ. Наиболее часто используемыми методиками признаны T2 TSE в сагиттальной плоскости и ДВИ в аксиальной плоскости с автоматическим построением карт ИКД с последующей сегментацией зоны параметральной клетчатки, расположенной в непосредственной близости к опухоли. Постконтрастные изображения не являются воспроизводимой методикой и не имеют дополнительной ценности. Модель процедуры МРТ для определения дополнительных текстурных характеристик у пациенток с ЗНО ШМ состоит из T2-взвешенных изображений в сагиттальной плоскости, ДВИ в аксиальной плоскости с автоматическим построением карт ИКД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак шейки матки, МРТ, УЗИ, радиомика, модель

*Для корреспонденции: Берген Татьяна Андреевна, e-mail: bergen_t@meshalkin.ru

Для цитирования: Башкиров Л.В., Тоноян Н.М., Берген Т.А. Оптимизация диагностической модели для прогнозирования эффективности химиолучевой терапии рака шейки матки на группе пациентов с коморбидными состояниями: когортное одноцентровое ретроспективное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 83–92, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-83-92>.

OPTIMISATION OF A DIAGNOSTIC MODEL TO PREDICT THE EFFECTIVENESS OF CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER IN A GROUP OF PATIENTS WITH COMORBID CONDITIONS: COHORT SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY

Leonid V. Bashkirov[✉], Narek M. Tonoyan[✉], Tatyana A. Bergen^{✉*}

National Medical Research Center named after academician E. N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia

INTRODUCTION: Radiomics is a promising area of diagnostics. In clinical practice, ultrasound and magnetic resonance imaging are widely used for Cervical Cancer (CC). The lack of standards when carrying out examinations entails the problem of distinguishing different signs, i.e. there is no possibility to compare results of different institutions.

OBJECTIVE: To review radiological diagnostic procedures and optimize a model to enable expanded large-scale multicentre mathematical analysis of radiological findings in comorbid women with CC.

MATERIALS AND METHODS: The data from 362 magnetic resonance imaging (MRI) procedures (Philips Achieva, The Netherlands, 1.5T), 500 pelvic ultrasound procedures (US), and 500 retroperitoneal US in 77 comorbid women with cervical squamous cell cancer and cardiovascular disease, carried out between 2012 and 2022, were retrospectively examined. FIGO pre-treatment stage 1A–4A. Age: 48.3 ± 13.1 . Follow-up period: 3.7 ± 1.3 years.

Statistics: Data analysis was carried out using the Stata 13 program (StataCorpLP, CollegeStation, TX, USA). The normality of the distribution of features was assessed using the Shapiro-Wilk criterion. The condition of equality of variances of the distribution of features was calculated according to the Leven criterion. For descriptive statistics of normally distributed features with equality of variances, the calculation of averages and standard deviations was used. Qualitative variables are represented as numbers (%). Logistic regression is performed. The significance level for all the methods used is set as $p < 0.05$.

RESULTS: The possibility of segmentation was 2.6% according to US and 100% according to MRI. We analyzed 1443 T2 TSE, 531 T1 TSE, 563 diffusion-weighted images (DWI), 389 STIR, 1987 post-contrast series (in 272 cases (75%) the study was accompanied by contrast agent administration). An MRI model for subsequent feature extraction in patients with CC should consist of T2-TSE in the sagittal plane, DWI in the axial plane with automatic construction of apparent diffusion coefficient (ADC) maps.

The most reproducible and valuable components of the model are found to be the DWI with automatic ADC map. The ADC value from the parametral fat significantly increased the probability of recurrence, and the cut-off point for ROC analysis was $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$.

DISCUSSION: An analysis of medical ultrasound and MRI images in terms of their value for radiomics was carried out. According to the results, MRI is the preferred method. An important next step is to standardize series to extract additional value from diagnostic studies and to carry out multicentre retrospective studies using a multicomponent model.

CONCLUSIONS: MRI is a reproducible and frequently used method with the ability to extract additional value from images. T2 TSE in the sagittal plane and DWI in the axial plane with automatic ADC map, followed by segmentation of the parametral area adjacent to the tumor, are considered the most frequently used techniques. Postcontrast imaging are not a reproducible technique and have no added value. A model MRI procedure to determine additional textural characteristics in patients with CC consists of T2-TSE in the sagittal plane, DWI in the axial plane with automatic ADC map.

KEYWORDS: cervical cancer, MRI, ultrasound, radiomics, model

*For correspondence: Tatyana A. Bergen, e-mail: bergen_t@meshalkin.ru

For citation: Bashkirov L.V., Tonoyan N.M., Bergen T.A. Optimisation of a diagnostic model to predict the effectiveness of chemoradiotherapy for cervical cancer in a group of patients with comorbid conditions: cohort single-center retrospective study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 83–92, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-83-92>.

Введение. В отрасли активно углубляются и расширяются имеющиеся знания, идет активный поиск инновационных направлений. В десятилетие науки и технологий¹ усилия многих исследователей направлены на извлечение дополнительной информации из биомедицинских изображений, активно

разрабатывается предположение, что биомедицинские изображения содержат информацию о специфических для заболевания процессах. И это выходит за рамки субъективной интерпретации изображений врачом-рентгенологом, открывает новые перспективы. Одним из наиболее обещающих направлений

¹ Распоряжение Правительства РФ от 25.07.2022 № 2036-р «Об утверждении плана проведения в Российской Федерации Десятилетия науки и технологий».

диагностики для прогнозирования течения заболеваний является радиомика — наука, совмещающая в себе радиологию, математическое моделирование и глубокое машинное обучение [1, 2].

Благодаря математическому извлечению пространственного распределения интенсивности сигналов и взаимосвязей между пикселями радиомика с использованием методов искусственного интеллекта количественно определяет текстурную информацию [3]. Различия в оттенках серого, в форме или текстуре изображений могут быть количественно оценены, что придает методам лучевой диагностики принципиально новую ценность.

Сегодня радиомика активно развивается в различных областях медицины [4], но наиболее бурное развитие радиомика получает при злокачественных новообразованиях различной локализации [5, 6]. Однако реалии современного здравоохранения таковы, что с увеличением продолжительности жизни и улучшением здравоохранения увеличивается количество пациентов с сочетанной патологией, конкурирующими, коморбидными заболеваниями. Специалистам очевидно, что, например, сердечная недостаточность будет влиять на контрастные характеристики изображений всех тканей организма. Кроме того, в случае с радиомикой, мы имеем дело с многоэтапным процессом: сбор данных (проведение диагностической процедуры), сегментация, подготовка к извлечению признаков (приведение к единому виду — гомогенизация), выбор признаков для анализа, выбор алгоритма анализа. Все этапы, кроме первого, выполняются с помощью специализированного программного обеспечения («RADIO-MICS», «PyRadiomics», LIFEx, MATLAB, TexRAD, Moddicom и т.д.) [7].

Для возможности извлечения дополнительной ценности из изображений сбор базовых данных должен быть стандартизован. При таком многокомпонентном и многоэтапном процессе для получения достоверных результатов анализа важно выполнить стандартизованную модель (образец) данных относительно использования диагностических методик. Для корректного математического анализа и извлечения количественных характеристик важен тщательный сбор сопоставимых между собой базовых данных.

Таким образом, перед этапом анализа необходимо тщательно выбрать основу модели: какой метод (примеры методов лучевой диагностики: ультразвуковой, рентгенологический, магнитно-резонансно-томографический, позитронно-эмиссионно-томографический) и какие методики (пример методик: В-режим, соноэластография при ультразвуковой диагностике, динамическое контрастное усиление при томографии) должны собираться и анализироваться. Важно учесть, что составляющие модели должны быть вос-

производимы и активно использоваться в клинической практике, поскольку радиомика не является самостоятельной диагностической процедурой.

В клинической практике при злокачественном новообразовании шейки матки (ЗНО ШМ) широко используется ультразвуковая и магнитно-резонансная диагностика¹. Представляется важным выбрать для сегментации и гомогенизации изображения, которые будут минимально деформироваться при подготовке к математическому анализу и извлечению признаков для последующих многоцентровых исследований и анализа больших данных, сопоставимых друг с другом.

Исходя из имеющихся на сегодняшний день знаний, можно выдвинуть гипотезу исследования: поскольку радиомика является дополнительной ценностью диагностических методов, то для уменьшения искажений конечных результатов важно приложить дополнительные усилия в направлении поиска стандартизованных базовых данных для корректного расширенного анализа признаков. Таким образом, при выборе воспроизводимых признаков станет возможным проведение мультицентровых исследований.

Цель. Проанализировать проведенные процедуры лучевой диагностики с оптимизацией модели (тиражируемого образца) для расширенного математического анализа результатов лучевых методов исследования у коморбидных пациенток со ЗНО ШМ.

Материалы и методы. Исследование является когортным одноцентровым ретроспективным. Одобрение этическим комитетом не требовалось. Информированное согласие получено от каждого пациента.

Ретроспективно 3 врачами-рентгенологами (опыт работы 7, 10 и 21 год) и 2 врачами ультразвуковой диагностики (опыт работы 10 и 15 лет) изучены данные 362 процедур магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Philips Achieva, Нидерланды, 1.5T), 500 процедур ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, 500 процедур УЗИ забрюшинного пространства у 77 коморбидных пациенток с плоскоклеточным ЗНО ШМ и установленным сердечно-сосудистым заболеванием (хроническая ишемическая болезнь сердца у 37 пациенток — 48,1%, гипертоническая болезнь у 51 пациентки — 66,2%, варикозное расширение вен нижних конечностей у 9 пациенток — 11,7%). Все пациентки подверглись радикальному химиолучевому лечению. Объемы, дозы облучения и протокол радиосенсибилизации использовались согласно клиническим рекомендациям².

Все процедуры МРТ и УЗИ были проведены по клиническим показаниям в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения и далее в период наблюдения после химиолучевого лечения.

¹ Клинические рекомендации «Рак шейки матки» (утв. Минздравом России).

² Там же.

Все диагностические процедуры, сохраненные в базе учреждения, выполнялись в период 2012–2022 гг.

Стадия по FIGO до лечения 1A–4A (табл. 1).

Таблица 1
Стадия до лечения

Table 1

Stage before treatment

Стадия FIGO 2019	Количество	
	абс. число	%
1A	3	1,6
1B	7	3,7
2A	57	30,5
2B	55	29,4
3A	28	15,0
3B	21	11,2
3C	11	5,9
4A	5	2,7

Возраст — $48,3 \pm 13,1$ года.

При определении прогрессирования заболевания в случае центрального рецидива диагноз подтверждался патоморфологически, в случае с латеральным рецидивом и/или поражением лимфатических узлов — дополнительными методами или наблюдением в динамике.

Нормальность распределения признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Условие равенства дисперсий распределения признаков рассчитывалось по критерию Левена. Для описательной статистики нормально распределенных признаков с равенством дисперсий использовалось вычисление средних значений и стандартных отклонений. Качественные переменные представлены в виде чисел (%). Выполнена логистическая регрессия. Уровень значимости для всех используемых методов установлен как $p < 0,05$.

В работе проводился ретроспективный анализ изображений и медицинской информации с применением системного подхода.

Результаты. Работа была разделена на три последовательных этапа.

Этап 1. Первым этапом выбран наиболее воспроизводимый метод лучевой диагностики для возможности применения в аспекте радиомического анализа.

Проведен анализ УЗИ (табл. 2) в аспекте возможности извлечения дополнительной ценности из диагностических изображений.

Возможность сегментации данных УЗИ имела менее чем в 2% случаев.

Проведен анализ процедур МРТ (табл. 3).

Этап 2. Проведен анализ методик процедуры МРТ на всех этапах диагностики и лечения. Протоколы ска-

Таблица 2
Оценка имеющихся изображений процедур УЗИ для извлечения дополнительной ценности

Table 2

Evaluation of existing of ultrasound images to extract additional value

Процедура	Сохраненные видеозаписи исследования в PACS		Сохраненные изображения в PACS		Фиксация коэффициента жесткости (эластография)		Общее количество процедур	Возможность сегментации %	Воспроизводимость
	количество процедур	% от всех процедур	количество процедур	% от всех процедур	количество	% от всех процедур			
УЗИ органов таза	8	1,6	97	19,4	15	3	500	1,6	Нет
УЗИ брюшинного пространства	5	1	15	3	5	1	500	1	Нет

Таблица 3
Оценка имеющихся изображений процедур МРТ для извлечения дополнительной ценности

Table 3

Evaluation of existing of MRI to extract additional value

Процедура	Сохраненные изображения в PACS		Общее количество процедур	Возможность сегментации, %	Воспроизводимость
	количество процедур	% от всех процедур			
МРТ органов таза	362	100	362	100	Да

За ухудшение течения и исхода заболевания принимали морфологическое ухудшение в виде появления метастатического поражения, появление рецидива или рецидива онкологического процесса.

Период наблюдения — $3,7 \pm 1,3$ года.

Статистическая обработка. Данные были собраны и проанализированы ретроспективно. Для анализа данных использовалась программа «Stata 13» (StataCorpLP, CollegeStation, TX, USA).

нирования в рамках одного МРТ-исследования включали в себя T2-turbo spin echo (T2-TSE), T1-turbo spin echo (T1-TSE) изображения, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), изображения с динамическим контрастным усилением (ДКУ), постконтрастные T1-TSE, с подавлением сигнала от липидного спектра. Присутствовала последовательность инверсии-восстановления спинного эха (STIR) (табл. 4).

Анализ методик процедуры МРТ на всех этапах диагностики и лечения

Таблица 4

Table 4

Analysis of MRI for diagnostics and follow-up

Последовательность	Количество серий	Значимость в рутинной клинической практике
T2 TSE	1443	Оценка локальной распространенности, постлучевые изменения, определение рецидива, поражение тазовых и парааортальных лимфатических узлов
T1 SE	539	Оценка лимфатических узлов (тазовых и парааортальных), костных структур, включений (жировые, геморрагические)
ДВИ	563	Оценка локальной распространенности, определение рецидива, лимфатических узлов, структурных изменений костей таза, свищей
STIR	389	Дополнительная методика
T1 пре- и постконтрастные изображения	1987	Дополнительная методика. Оценка изображений с контрастированием
Введение контрастного вещества	272	Дополнительная методика

TSE — turbo/fast spin-echo; SE — spin-echo; ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения; STIR — Short Tau Inversion Recovery; GRE — gradient echo sequences.

TSE — turbo/fast spin-echo; SE — spin-echo; ДВИ — diffusion-weighted images; STIR — Short Tau Inversion Recovery; GRE — gradient echo sequences.

Проведен детальный анализ для выявления воспроизводимости серий при процедуре МРТ. Воспроизводимость оценивалась по повторяемости геометрии срезов на всех выполненных МРТ. Ожидание искажений при гомогенизации оценива-

лось по углу наклона срезов и форме вокселя (чем больше угол наклона срезов и чем меньше кубический воксел — тем больше вероятность искажений характеристик при гомогенизации) (табл. 5).

Анализ воспроизводимости и потенциал радиомического анализа методик МРТ

Таблица 5

Table 5

Reproducibility analysis and the potential for radiomic analysis of MRI components

Последовательность и плоскость	Количество серий	Процент от всех процедур	Воспроизводимость аналогичных параметров	Ожидание искажений (деформации) при гомогенизации
1	2	3	4	5
T2 TSE SAG (без наклона, таз)	362	100	Да	Нет
T2 TSE AX (наклон по шейке или тазу)	362	100	Сомнительно. Угол наклона срезов зависит от геометрии шейки, изменяется при лечении	Да
T2 TSE COR (наклон по шейке или тазу)	362	100	Сомнительно. Угол наклона срезов зависит от геометрии шейки, изменяется при лечении	Да
T2 TSE AX (без наклона, таз)	144	39,8	Нет (малый процент повтора при исследовании)	Нет
T1 (T)SE AX (без наклона, таз)	189	52,2	Сомнительно (малый процент повтора при исследовании)	Нет
T1 (t)se cor (наклон по тазу)	245	67,7	Сомнительно. Угол наклона срезов зависит от желания оператора	Да
ДВИ ax (без наклона, таз), с автоматическим построением карт ИКД	362	100	Да	Нет
DWIBS	201	55,5	Сомнительно (малый процент повтора при исследовании)	Да. 1b-фактор, 3D-воксель
T2 TSE AX (без наклона, зона парааортальных лимфатических узлов, абдоминальных сегментов мочеточников и почек)	122	33,7	Сомнительно (малый процент повтора при исследовании)	Нет

Окончание таблицы 5

1	2	3	4	5
T2 TSE COR (без наклона, зона парааортальных лимфатических узлов, абдоминальных сегментов мочеточников и почек)	91	25,1	Сомнительно (малый процент повтора при исследовании)	Нет
T1 TSE AX (без наклона, зона парааортальных лимфатических узлов, абдоминальных сегментов мочеточников и почек)	105	29	Сомнительно (малый процент повтора при исследовании)	Нет
STIR AX (наклон по шейке или тазу)	148	40,9	Сомнительно. Угол наклона срезов зависит от желания оператора, геометрии шейки, изменяется при лечении	Да
STIR COR (наклон по шейке или тазу)	236	65,2	Сомнительно. Угол наклона срезов зависит от желания оператора, геометрии шейки, изменяется при лечении	Да
T1 GRE пре-, постконтрастные изображения вариабельные плоскости	1987	Менее 5 (большая вариация параметров сканирования)	Сомнительно. Параметры и угол наклона срезов зависит от желания оператора	Да
Другое	968	Менее 5 (большая вариация параметров сканирования)	Сомнительно. Параметры и угол наклона срезов зависит от желания оператора	Да

AX — аксиальная плоскость, COR — коронарная плоскость, DWIBS — диффузионно-взвешенная визуализация с функцией подавления фонового сигнала, GRE — последовательность градиентного эха, SAG — сагиттальная плоскость, SE — спин-эхо последовательность, STIR — Short Tau Inversion Recovery, TSE — быстрая спин-эхо последовательность, ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения, ИКД — измеряемый коэффициент диффузии.

AX — axial plane; COR — coronary plane; DWIBS — diffusion-weighted visualization with background signal suppression function; GRE — gradient echo sequences; SAG — sagittal plane; SE — spin-echo; STIR — Short Tau Inversion Recovery; TSE — turbo/fast spin-echo; ДВИ — diffusion-weighted images; ИКД — measured diffusion coefficient.

Исходя из данных табл. 5, модель МРТ для последующего извлечения признаков у больных ЗНО ШМ должна состоять из T2-взвешенных изображений в сагиттальной плоскости, диффузионно-взвешенных изображений в аксиальной плоскости с автоматическим построением карт измеряемого коэффициента диффузии.

Этап 3. Проанализирована клиническая информация: рецидив был зарегистрирован у 13 пациенток из 77 (16,9%): 7 случаев (53,8%) — центральный рецидив с лимфогенным метастазированием ($n=4$), 5 случаев (38,5%) — с вовлечением стенки таза и лимфогенным метастазированием ($n=4$), в 1 случае (7,7%) — изолированное лимфогенное метастазирование (тазовые и парааортальные лимфатические узлы). Коморбидная патология в 76,9% была представлена хронической ишемической болезнью сердца ($n=10$), в 53,7% ($n=7$) — гипертонической болезнью.

Анализ базовых характеристик динамики изменений значений ИКД как потенциального измеримого количественного маркера эффективности лечения представлен в табл. 6.

При проведении логистического регрессионного анализа было выявлено, что при раке шейки матки

значение ИКД от зоны параметральной клетчатки увеличивало вероятность ухудшения в 9,4 раза (ОШ 9,4, ДИ 1,5; 60), $p=0,016$. При проведении ROC-анализа было выявлено, что точка отсечения составила $1,1 \times 10^{-3}$ мм²/с (чувствительность 80,3%, специфичность 52,2%). Точка отсечения рассчитывалась при ROC-анализе вместе с чувствительностью и специфичностью по методу наибольшего соотношения чувствительности и специфичности. Площадь под кривой 0,82 (ДИ 0,54; 0,99), $p=0,047$ (рисунок).

Карты ИКД демонстрируют наиболее значимый потенциал для радиомного анализа. Максимальный размер опухоли линейному регрессионному анализу не подвергался, поскольку при ЗНО ШМ стадия определяется размером, а факт, что чем выше стадия, тем меньше безрецидивный период, доказан в большом количестве работ.

Обсуждение. На сегодняшний день методы медицинской визуализации разнообразны и дают возможность качественно и количественно оценить анатомические особенности, структурные и тканевые характеристики. Особенно важна детальная оценка анатомических и функциональных изменений у онкологических пациентов. Количество работ по извлече-

Базовые характеристики при использовании МРТ

Таблица 6

Table 6

Характеристики	Отсутствие рецидива (n=62)	Рецидив (n=13)	p
Максимальный размер зоны поражения на этапе оценки локальной распространенности до лечения, см	5,0±1,5	5,1±1,8	0,1
Максимальный размер зоны поражения на этапе оценки эффективности лечения в период 6–12 месяцев после лечения, см	2,2±0,7	3,0±1,4	0,001
Максимальный размер зоны поражения на этапе оценки эффективности лечения в период 13–60 месяцев после лечения, см	2,0±0,7	4,1±1,8	0,001
Значение ИКД от основного очага до лечения, ×10 ⁻³ мм ² /с	0,75±0,1	0,7±0,1	0,61
Значение ИКД от основного очага — оценка эффективности лечения в период 6–12 месяцев после лечения, ×10 ⁻³ мм ² /с	0,5±0,1	0,5±0,2	0,8
Значение ИКД от основного очага — оценка эффективности лечения в период 13–60 месяцев после лечения, ×10 ⁻³ мм ² /с	0,4±0,1	0,7±0,2	0,001
Значение ИКД от параметральной клетчатки возле опухоли до лечения, ×10 ⁻³ мм ² /с	0,8±0,4	1,5±0,5	0,001
Значение ИКД от параметральной клетчатки вне основной зоны поражения — оценка эффективности лечения в период 6–12 месяцев после лечения, ×10 ⁻³ мм ² /с	0,7±0,4	1,0±0,4	0,003
Значение ИКД от параметральной клетчатки вне основной зоны поражения — оценка эффективности лечения в период 13–60 месяцев после лечения, ×10 ⁻³ мм ² /с	0,6±0,4	1,2±0,4	0,001

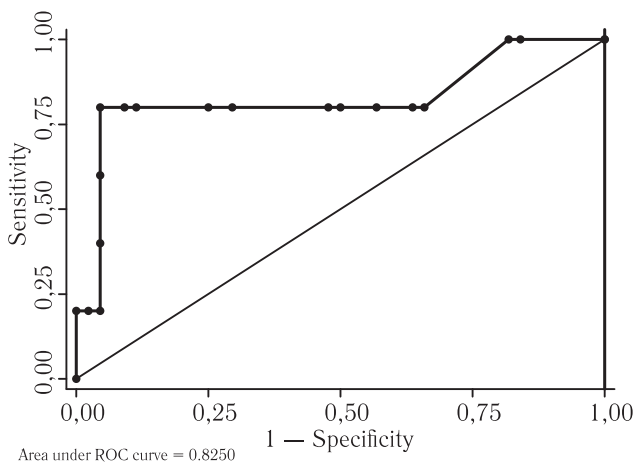


Рисунок. ROC-анализ зависимости вероятности рецидива при повышении значения ИКД от параметральной клетчатки при раке шейки матки

Figure. ROC-analysis of the dependence of the probability of recurrence with increasing ADC on parametric fat in cervical cancer

нию дополнительной ценности из диагностических изображений ежедневно возрастает [6]. Применение новых возможностей искусственного интеллекта и методов машинного обучения в анализе медицинских изображений позволяет преобразовывать любые исследования лучевой диагностики в базу данных. Среди этих наборов данных затем можно искать статистически значимые корреляции с клиническими событиями, чтобы впоследствии оценивать их прогностическую значимость и способность предсказывать тот или иной клинический исход [8].

В литературе работ, которые бы демонстрировали системный междисциплинарный подход в вопросе извлечения дополнительной ценности из диагностических изображений, нам обнаружить не удалось. Практически все работы сосредоточены на извлечении признаков из одной модальности с помощью различных инструментов и с анализом разнообразных серий изображений [7].

Очевидно, что для формирования базы больших данных с целью тщательного и точного анализа должны быть использованы те изображения, которые широко применяются в клинической практике. Мы исходили из информации, что в действующих клинических рекомендациях всем пациенткам в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения рекомендовано УЗИ органов малого таза, забрюшинного пространства и МРТ органов малого таза с контрастированием¹.

В работе проведен анализ медицинских изображений УЗИ и МРТ, которые потенциально могут подойти для формирования базы данных с последующим математическим извлечением пространственного распределения. Однако отсутствие стандартов при проведении этих исследований обуславливает низкую воспроизводимость в клинической практике, что влечет за собой проблему сопоставления результатов при последующей сегментации и извлечении признаков при анализе, если мы говорим о радиомике.

По данным ранее проведенных исследований для возможности приложения радиомики УЗИ должно

¹ Клинические рекомендации «Рак шейки матки» (утв. Минздравом России).

быть предоставлено в виде видеоархива [9] или в виде архива изображений с определением коэффициента жесткости [10]. В работе проведен анализ изображений учреждения, по результатам которого видеоархив присутствовал в 2,6% случаев. Выявлено, что данные УЗИ в России зачастую не сохраняются полноценно в базе учреждений, по этой причине извлечение дополнительных данных из УЗИ в России может быть лишь у небольшого количества пациентов. Это ограничение является организационным, поскольку при другой организации работы (когда УЗИ выполняется техническим специалистом, записывается и далее запись оценивается уже врачом) данные УЗИ можно обрабатывать [9, 10]. Однако для возможности объединения усилий на государственном уровне важно найти тот метод, который всегда сохраняется в базе данных учреждений.

Второй широко используемый диагностический метод при ЗНО ШМ, изображения которого присутствуют системе учреждений — это МРТ. По результатам анализа, проведенного в этой работе, МРТ является предпочтительным методом для извлечения признаков в приложении к радиомике. В литературе количество работ по радиомике, которые анализируют МРТ, превалирует над работами, где анализу подвергается УЗИ при ЗНО ШМ [11]. В нашей работе МРТ продемонстрировала возможность последующего извлечения дополнительной ценности в виде использования инструмента радиомики в 100% случаев.

После выбора метода лучевой диагностики, имеющего практическое значение и наиболее подходящего для радиомики, важно определить используемые методики, поскольку объединение множества наборов данных может привести к существенным и нежелательным последствиям с ошибочными результатами. Один из необходимых этапов радиомики — гомогенизация и дискретизация. В настоящее время нет единого подхода, какой метод дискретизации следует использовать. При гомогенизации важно учитывать, что при МРТ часто используется неизотропный воксель. Согласно данным литературы, изотропный воксель наиболее подходит для корректной гомогенизации. Однако общеизвестно, что при применении изотропного вокселя значительно снижается контрастность изображений, что влияет отрицательно на диагностическую ценность исследования при ЗНО ШМ в клинической практике. И поэтому в большинстве клинических ситуаций при ЗНО ШМ, даже с наличием коморбидного фона, применяют неизотропный воксель, а геометрия срезов зависит от положения шейки. Таким образом, плоскости изображений могут сильно изменяться в процессе лечения у одной пациентки. Если плоскости изображений сильно варьируются, то при гомогенизации будет значимое искажение характеристик, напрямую влияющее на фильтрацию выбросов

интенсивности. Кроме этого, по данным литературы следует исключать невоспроизводимые признаки [7].

Важно отметить, что при определении критериев включения с использованием лучевых методов исследования необходимо стремиться к большой выборке, состоящей из однородных параметров сбора данных [1]. В этом отношении хорошим примером может быть протокол сканирования Pi-RADS [12], и наиболее успешные исследования в области радиомики связаны именно с предстательной железой [13]. В нашей работе проведен анализ серий МРТ, которые потенциально могут подойти для выборки с однородными параметрами сканирования у пациенток со ЗНО ШМ. Получен результат, что наиболее воспроизводимыми и ценными в плане математического анализа данных являются ДВИ с автоматическим построением карт ИКД. По данным литературы ДВИ часто используется для извлечения радиомных признаков [11]. Второй наиболее воспроизводимой серией в работе признана T2-ВИ в сагиттальной плоскости.

Постконтрастные серии, исходя из анализа, проведенного в работе, не признаны воспроизводимыми, поскольку выказали значительную вариабельность технических характеристик. Этот результат не согласуется с рядом опубликованных работ [11], и в этом месте важно уточнить, что данный факт только актуализирует проблему отсутствия стандартизации, так как практически во всех работах оговаривается, что использованы серии, которые приняты за эталон в конкретном учреждении.

Третьим этапом в этой работе проведен анализ значений ИКД при первично диагностированном ЗНО ШМ и при дальнейшем наблюдении. Проведен анализ корреляции значений ИКД от зоны перифокальных изменений и рецидивом у коморбидных пациентов. Значение ИКД от зоны параметральной клетчатки значимо увеличивало вероятность рецидива, а при проведении ROC-анализа точка отсечения составила $1,1 \times 10^{-3}$ мм²/с с чувствительностью 80,3% и специфичностью 52,2%. Таким образом, значение ИКД продемонстрировало в работе многообещающий потенциал для последующего извлечения признаков, что согласуется с рядом других работ [11].

Очевидно, что для построения любой модели (модель системы, процесса, пациента и т.д.) нужны данные, тщательный сбор которых может быть обеспечен только при слаженной работе всех заинтересованных участников [2, 14, 15]. Полученные в работе данные определяют наиболее подходящие параметры сканирования — плоскости и последовательности для построения оптимальной радиомной модели при применении МРТ у пациенток с диагнозом ЗНО ШМ.

В будущем на базе разработанной модели возможно будет преодолеть ограничения, а также создавать многокомпонентные модели с тщательным учетом всех клинико-диагностических составляющих.

Заключение. Воспроизводимым и часто используемым методом с возможностью извлечения дополнительной ценности из изображений признана МРТ. Наиболее часто используемыми методиками признаны T2-TSE изображения в сагиттальной плоскости и ДВИ в аксиальной плоскости с автоматическим построением карт ИКД с последующей сегментацией зоны параметральной клетчатки, расположенной

в непосредственной близости к опухоли. Постконтрастные изображения МРТ не являются воспроизводимой методикой и не имеют дополнительной ценности. Модель процедуры МРТ для определения дополнительных текстурных характеристик у пациенток со ЗНО ШМ состоит из T2-TSE изображений в сагиттальной плоскости, ДВИ в аксиальной плоскости с автоматическим построением карт ИКД.

Сведения об авторах:

Баширов Леонид Владимирович — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела лучевой и инструментальной диагностики, врач-рентгенолог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630055, г. Новосибирск, Речкуновская ул., д. 15; ORCID 0000-0002-1042-1947;

Тоноян Нарек Марзпетунович — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела лучевой и инструментальной диагностики, врач-рентгенолог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630055, г. Новосибирск, Речкуновская ул., д. 15; ORCID 0000-0002-2926-6561;

Берген Татьяна Андреевна — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой и инструментальной диагностики, профессор института высшего и дополнительного профессионального образования, врач-рентгенолог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630055, г. Новосибирск, Речкуновская ул., д. 15; e-mail: bergen_t@meshalkin.ru; ORCID 0000-0003-1530-1327.

Information about authors:

Leonid V. Bashkirov — junior researcher of the Research Radiology Department, Radiologist, 630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya, 15; ORCID 0000-0002-1042-1947;

Narek M. Tonoyan — junior researcher of the Research Radiology Department, Radiologist, 630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya, 15; ORCID 0000-0002-2926-6561;

Tatyana A. Bergen — Dr. of Sci. (Med.), Head of the Research Radiology Department, Professor of the Institute of Higher and Additional Professional Education, Radiologist, e-mail: bergen_t@meshalkin.ru, 630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya, 15; ORCID 0000-0003-1530-1327.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *Т. А. Берген*; сбор и математический анализ данных — *Л. В. Баширов, Н. М. Тоноян*; подготовка рукописи — *Л. В. Баширов, Н. М. Тоноян, Т. А. Берген*.

Authors' contributions: All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution aided in the concept and plan of the study — *TAB*; provided collection and mathematical analysis of data — *LVB, NMT*; preparation of the manuscript — *TAB, LVB, NMT*.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure: the authors declare no conflicts of interest.

Соответствие принципам этики: для данного дизайна исследования утверждения этическим комитетом не требовалось. Информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards: for this design, the approval of the ethics committee was not required. Informed consent was obtained from each patient.

Поступила/Received: 10.02.2023.

Принята к печати/Accepted: 25.05.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Litvin A.A., Burkin D.A., Kropinov A.A., Paramzin F.N. Radiomics and digital image texture analysis in oncology (review) // *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2021. Vol. 13, No. 2. P. 97–106. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.11>.
- Мельдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н. Искусственный интеллект в медицине: современное состояние и основные направления развития интеллектуальной диагностики // *Лучевая диагностика и терапия*. 2020. Т. 11, № 1. С. 9–17. [Meldo A.A., Utkin L.V., Trofimova T.N. Artificial intelligence in medicine: current state and main directions of development of the intellectual diagnostics. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2020, Vol. 11, No. 1, pp. 9–17 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-9-17>.
- Van Timmeren J., Cester D., Tanadini-Lang S. et al. Radiomics in medical imaging — «how-to» guide and critical reflection // *Insights Imaging*. 2020. Vol. 11, No. 91. <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00887-2>.
- Попов Е.В., Кривоногов Н.Г., Округин С.А., Сазонова С.И. Радиомический анализ изображений в кардиологии: возможности перспективы применения: обзор литературы // *Лучевая диагностика и терапия*. 2022. № 2 (13). С. 7–15. [Popov E.V., Krivonogov N.G., Okrugin S.A., Sazonova S.I. Radiomic image analysis in cardiology: possibilities and prospects of application: a review. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2022, Vol. 13, No. 2, pp. 7–15 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-2-7-15>.
- Замятина К.А., Годзенко М.В., Кармазановский Г.Г., Ревешвили А.Ш. Радиомика при заболеваниях печени и поджелудочной железы. Обзор литературы // *Анналы хирургической гепатологии*. 2022. Т. 27, № 1. С. 40–47. [Zamyatina K.A., Godzenko M.V., Karmazanovsky G.G., Revishvili A.S. Radiomics in liver and pancreatic disorders: a review. *Annals of HPB Surgery*, 2022, Vol. 27, No. 1, pp. 40–47 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-40-47>.
- Шантаревич М.Ю., Кармазановский Г.Г. Применение текстурного анализа КТ и МР-изображений для определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака и его дифференциальной диагностики: обзор литературы // *Исследования и практика в медицине*. 2022. Т. 9, № 3. С. 129–144. [Shantarevich M.Yu., Karmazanovsky G.G. Application of texture analysis of CT and MR images to determine the histologic grade of hepatocellular cancer and it's differential diagnosis: a review. *Research and Practical Medicine Journal*, 2022, Vol. 9, No. 3, pp. 129–144 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-10>.
- Manganaro L., Nicolino G.M., Dolci M. et al. Radiomics in cervical and endometrial cancer // *Br. J. Radiol.* 2021. Sep. 1, Vol. 94, No. 1125. P. 20201314. <https://doi.org/10.1259/bjr.20201314>.
- Березовская Т.П., Дайнеко Я.А., Невольских А.А. и др. Оценка эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки на основе текстурного анализа T2-взвешенных МРТ-изображений // *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2019. Т. 8, № 4. С. 243–249. [Berezovskaya T.P., Dayneko Ya.A., Nevolskikh A.A. et al. Evaluation of the efficiency of neoadjuvant chemoradiation therapy for colorectal cancer on the basis of texture analysis of T2-weighted MR images. *P. A. Herzen Journal of Oncology*, 2019, Vol. 8, No. 4, pp. 243–249 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041243>.
- Jin J., Zhu H., Teng Y. et al. The Accuracy and Radiomics Feature Effects of Multiple U-net-Based Automatic Segmentation Models for Transvaginal Ultrasound Images of Cervical Cancer // *J. Digit. Imaging*. 2022. Vol. 35. P. 983–992. <https://doi.org/10.1007/s10278-022-00620-z>.
- Wang K., Lu X., Zhou H. et al. Deep learning Radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: a prospective multicentre study // *Gut*. 2019. Vol. 68, No. 4. P. 729–741. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316204>.

11. Zhao X., Wang X., Zhang B. et al. Classifying early stages of cervical cancer with MRI-based radiomics // *Magn. Reson. Imaging*. 2022. Vol. 89. P. 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2022.03.002>.
12. Midiri F., Vernuccio F., Purpura P. et al. Multiparametric MRI and Radiomics in Prostate Cancer: A Review of the Current Literature // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11, No. 10. P. 1829. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101829>.
13. Sushentsev N., Rundo L., Abrego L. et al. Time series radiomics for the prediction of prostate cancer progression in patients on active surveillance // *Eur. Radiol*. 2023. Feb. 7. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09438-x>.
14. Пухальский А.Н., Берген Т.А., Пономарева О.В. и др. Цифровые технологии управления качеством для повышения эффективности деятельности медицинской организации // *Вестник Росздравнадзора*. 2022. № 5. С. 51–59. [Pukhalsky A.N., Bergen T.A., Ponomareva O.V. et al. Digital quality management technologies to improve the efficiency of a medical organization // *Vestnik Roszdravnadzora*. 2022. No. 5, pp. 51–59 (In Russ.)].
15. Берген Т.А., Пухальский А.Н., Синицын В.Е. и др. Новые возможности в организации проведения лучевых исследований у онкологических пациентов // *Вестник Росздравнадзора*. 2022. № 6. С. 49–56 [Bergen T.A., Pukhalsky A.N., Sinitsyn V.E., Markova V.D., Moskaev A.A. New tools in organization of radiology examinations in oncology patients. *Vestnik Roszdravnadzora*, 2022, Vol. 6, pp. 49–56 (In Russ.)].

БИБЛИОТЕКА ЖУРНАЛА «ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ»



Руководство для врачей предназначено для подготовки врачей — лучевых диагностов и врачей-клиницистов по вопросам современных подходов к получению и анализу лучевых изображений в соответствии с критериями, принятыми в международной клинической практике, а также требованиями, предъявляемыми к формированию структурированных отчетов. Такой подход обеспечивает повышение качества выполняемых исследований, интерпретации изображений и достоверности заключений, а также способствует улучшению междисциплинарной коммуникации. Настоящее издание является логическим продолжением руководств для врачей «Современные стандарты анализа лучевых изображений» (2017), «Современные классификации RADS и принципы построения заключения» (2018), «Современные стандарты анализа лучевых изображений и принципы построения заключения» (2019), «Современные стандарты анализа лучевых изображений и алгоритмы построения заключения» (2020, 2021, 2022). При его подготовке были использованы материалы, обсуждавшиеся на одноименной Международной ежегодной телеконференции 13 декабря 2022 г. в Санкт-Петербурге.

Руководство для врачей «Современные стандарты анализа лучевых изображений и принципы построения заключения. Том VII» может использоваться для подготовки в системе последипломного и дополнительного профессионального образования, а также в системе ОМС и ДМС для контроля качества оказываемой медицинской помощи.

Приобрести книгу можно

по тел.: +7 (812) 956-92-55 и на сайте издательства <https://www.bmoc-spb.ru/>

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ / PRACTICAL CASES

УДК 616-006.48-07

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-93-101>

СИНДРОМ ФОН ГИППЕЛЯ–ЛИНДАУ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А. В. Хайриева^{✉*}, Н. В. Тарбаева[✉], Н. Н. Волеводз[✉], Л. Д. Ковалевич[✉], К. А. Комшилова[✉], Н. М. Платонова[✉],
Н. В. Латкина[✉], Н. С. Кузнецов[✉], В. Ю. Калашников[✉], Н. Г. Мокрышева[✉]

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В основе изучения генетических аспектов заболеваний органов эндокринной системы лежит стремление разработать методы ранней диагностики, лечения и наблюдения пациентов. Синдром фон Гиппеля–Линдау является генетически детерминированным заболеванием, характеризующимся поражением различных органов и систем. В статье приведен клинический случай лечения пациента с отслойкой сетчатки, который впервые поступил в хирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на сухость во рту, общую слабость. При дальнейшем обследовании обнаружены патологические изменения надпочечников, почек, головного мозга, поджелудочной железы, селезенки, спинного мозга. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром фон Гиппеля–Линдау, феохромоцитома, гемангиобластома

*Для корреспонденции: Хайриева Ангелина Владимировна, e-mail: komarito@mail.ru

Для цитирования: Хайриева А.В., Тарбаева Н.В., Волеводз Н.Н., Ковалевич Л.Д., Комшилова К.А., Платонова Н.М., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С., Калашников В.Ю., Мокрышева Н.Г. Синдром фон Гиппеля–Линдау: клинический случай // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 93–101, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-93-101>

VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME: A CLINICAL CASE

Angelina V. Hajrieva^{✉*}, Natal'ja V. Tarbaeva[✉], Natal'ja N. Volevodz[✉], Liliya D. Kovalevich[✉],
Kseniya A. Komshilova[✉], Nadezhda M. Platonova[✉], Nonna V. Latkina[✉], Nikolaj S. Kuznecov[✉],
Victor Yu. Kalashnikov[✉], Natalia G. Mokrysheva[✉]

Endocrinology research center of the Russian Federation, Moscow, Russia

The study of the genetic aspects of endocrine diseases is based on the aspiration to develop the methods of early diagnosis, treatment and observation of patients. Von Hippel-Lindau syndrome is genetically determined disease characterized by damage of various organs and systems. The article presents a clinical case of treatment of a patient with retinal detachment who was first admitted to the surgical department of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia with complaints of dry mouth, general weakness. Further examination, revealed pathological changes in the adrenal glands, kidneys, brain, pancreas, spleen, spinal cord. The presented clinical case demonstrates the need for a multidisciplinary approach to the management of patients with von Hippel-Lindau syndrome.

KEYWORDS: von Hippel-Lindau syndrome, pheochromocytoma, hemangioblastoma

*For corresponding: Angelina V. Khairieva, e-mail: komarito@mail.ru

For citation: Hajrieva A.V., Tarbaeva N.V., Volevodz N.N., Kovalevich L.D., Komshilova K.A., Platonova N.M., Latkina N.V., Kuznecov N.S., Kalashnikov V.Yu. Von Hippel-Lindau syndrome: a clinical case // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 93–101, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-93-101>

Введение. Болезнь фон Гиппеля–Линдау является наследственным опухолевым синдромом, предполагающим развитие различных доброкачественных и злокачественных новообразований (гемангиобластомы центральной нервной системы и сетчатки глаза, опухоли внутреннего уха, карциномы и кисты почек, феохромоцитомы, нейроэндокринные опухоли и кисты поджелудочной железы, цистаденомы придатка яичка у мужчин и широкой связки матки у женщин). Этот синдром выявляется приблизительно у 1 из 36 000 человек [1]. 23% пациентов не имеют семейного анамнеза заболевания [2].

Благодаря успехам генетического тестирования верификация мутаций стала доступной, вследствие чего обеспечиваются своевременная диагностика и медицинское вмешательство, предупреждающие инвалидизацию и смерть в молодом возрасте. Однако последующее ведение пациента требует мультидисциплинарного подхода в целях активного мониторинга компонентов заболевания и выявления «спящих» опухолей, потенциально обладающих агрессивным ресурсом. В настоящей статье мы приводим описание клинического случая пациента с синдромом фон Гиппеля–Линдау, демонстрирующего сложность динамического ведения больного с данной патологией, несмотря на клиническую закономерность эволюции его составляющих.

Клинический случай. Пациент С., 50 лет в январе 2020 г. впервые поступил в хирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на сухость во рту, общую слабость. Пациент считает себя больным с 1995 г., когда после травмы ослеп на левый глаз (отслойка сетчатки), диагностирован гемангиоматоз сетчатки. В 1998 г. диагностирована болезнь фон Гиппеля–Линдау. В 2011 г. — отслойка сетчатки на правом глазу, у дочери клинически подтвержден синдром фон Гиппеля–Линдау (данные не представлены). Проводилось генетическое исследование (данные не предоставлены). В 2012 г. при проведении УЗИ брюшной полости выявлены образования надпочечников, поджелудочной железы. В 2014 г. проведено КТ головного мозга (данных, свидетельствующих о наличии объемных образований, не получено). В 2015 г. гемофтальм слева. В 2016 г. проведено МРТ головного мозга (данных, свидетельствующих о наличии объемных образований, не получено). С 2016 г. ежегодно проходит МРТ головного мозга (данных, свидетельствующих о наличии объемных образований, не получено). По результатам МРТ органов брюшной полости от ноября 2018 г.: объемные образования обоих надпочечников, образование в области головки поджелудочной железы со сдавлением панкреатического протока и мультикостозное новообразование на границе хвоста и тела поджелудочной железы.

В мае 2019 г. пациент был планово госпитализирован в отделение терапевтической эндокринологии

«НМИЦ эндокринологии» для обследования и верификации компонентов синдрома.

В ходе госпитализации применялись инструментальные методы обследования.

По результатам КТ органов брюшной полости от мая 2019 г. выявлены: образования надпочечников злокачественного фенотипа (рис. 1), гиперваскулярные образования в области тела и хвоста поджелудочной железы (рис. 2–4), рак правой почки (рис. 5), кистозное образование правой почки (IV тип по Bosniak) (рис. 6), кистозное образование селезенки (рис. 7), гиперваскулярные образования в области спинного мозга и «конского хвоста» малых размеров (более вероятно — гемангиобластомы) (рис. 8, 9).

По результатам МРТ головного мозга от мая 2019 г. выявлены: объемные образования в полушариях мозжечка (более вероятно — гемангиобластомы) (рис. 10, 11), неоднородность структуры глазных яблок (гемангиоматоз?) (рис. 12).

По результатам МРТ позвоночника от мая 2019 г. без контрастирования объемных образований позвоночного канала не выявлено.

По УЗИ мочевого пузыря, мошонки, предстательной железы — без патологии.

По данным осмотра офтальмолога от мая 2019 г. — слепота обоих глаз, амавроз, зрелая катаракта.

В ходе госпитализации лабораторно подтверждена феохромоцитома с преимущественным норадреналиновым типом секреции. По результатам гормонального исследования от мая 2019 г.: норметанефрин (моча, сутки) 6251,5 мкг/сут; метанефрин (моча, сутки) 97,1 мкг/сут.

В ходе текущей госпитализации в январе 2020 г. выполнена левосторонняя лапароскопическая адреналэктомия с опухолью.

По данным морфологического исследования послеоперационного материала, обнаруженная патоморфологическая картина соответствует феохромоцитоме надпочечника.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, с рекомендациями периодического контроля метилированных производных катехоламинов, наблюдения офтальмолога, ежегодного проведения КТ брюшной полости (для оценки динамики роста образований органов брюшной полости и забрюшинного пространства, наличия осложнения, решения вопроса о необходимости оперативного лечения), МРТ головы и позвоночного канала (для оценки динамики роста образований ЦНС, решения вопроса о целесообразности оперативного лечения, адьювантной терапии), обязательного проведения у близких родственников генетического исследования гена *VHL* с целью поиска гетерозиготной мутации R167Q. В случае обнаружения у родственников мутации гена *VHL* показан скрининг с целью раннего выявления гемангиоматоза сетчатки и опухолей

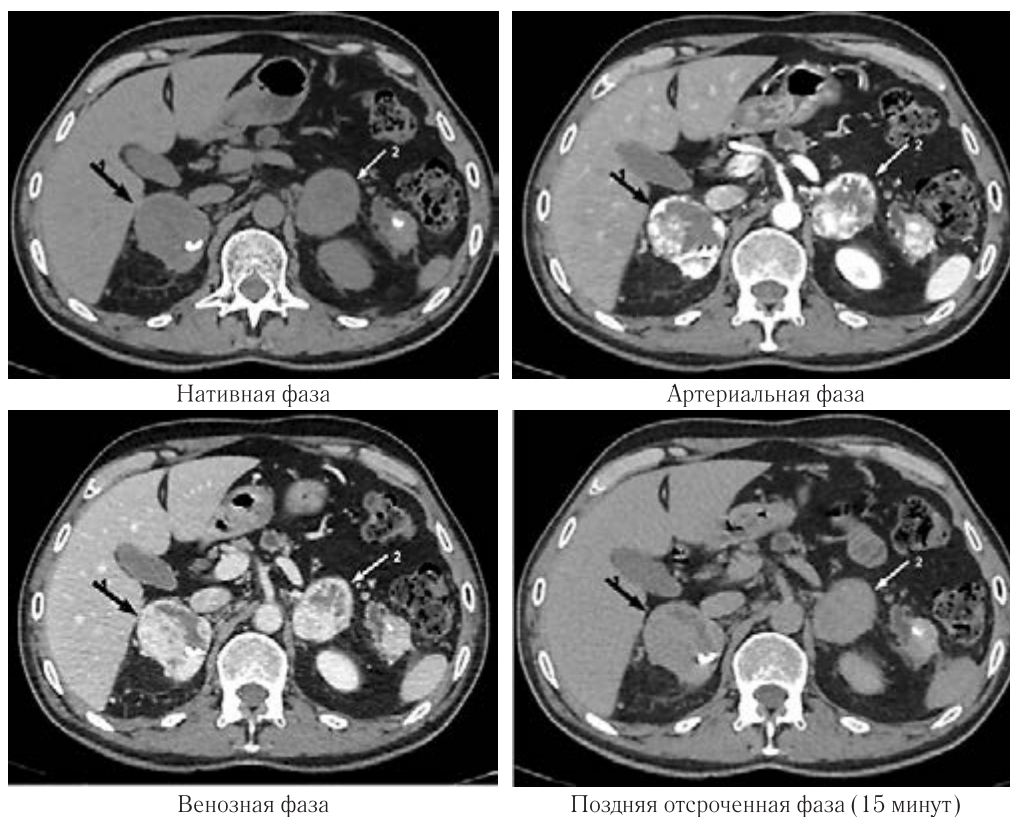


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Образования надпочечников злокачественного КТ-фенотипа (по данным гистологического исследования — феохромоцитома надпочечника)
Fig. 1. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Tumors of adrenal glands malignant CT-phenotype (according to histological analysis — pheochromocytoma of the adrenal gland)

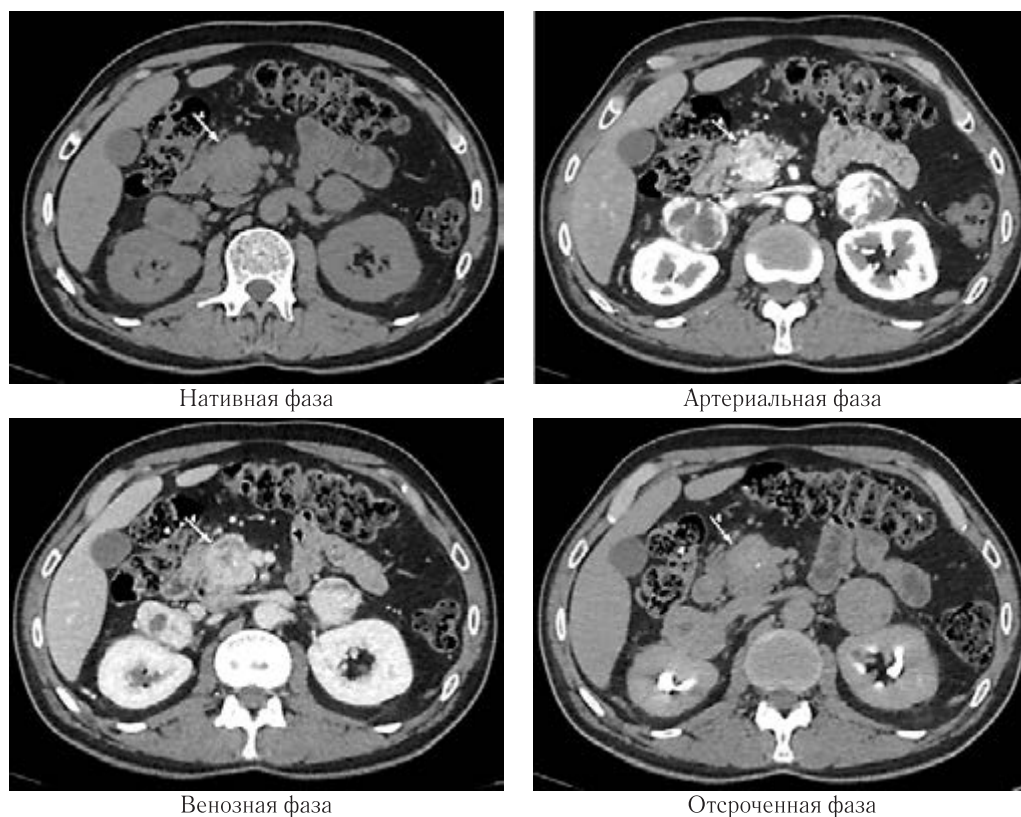


Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование крючковидного отростка поджелудочной железы
Fig. 2. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Hypervascular tumor of the hook-shaped process of the pancreas

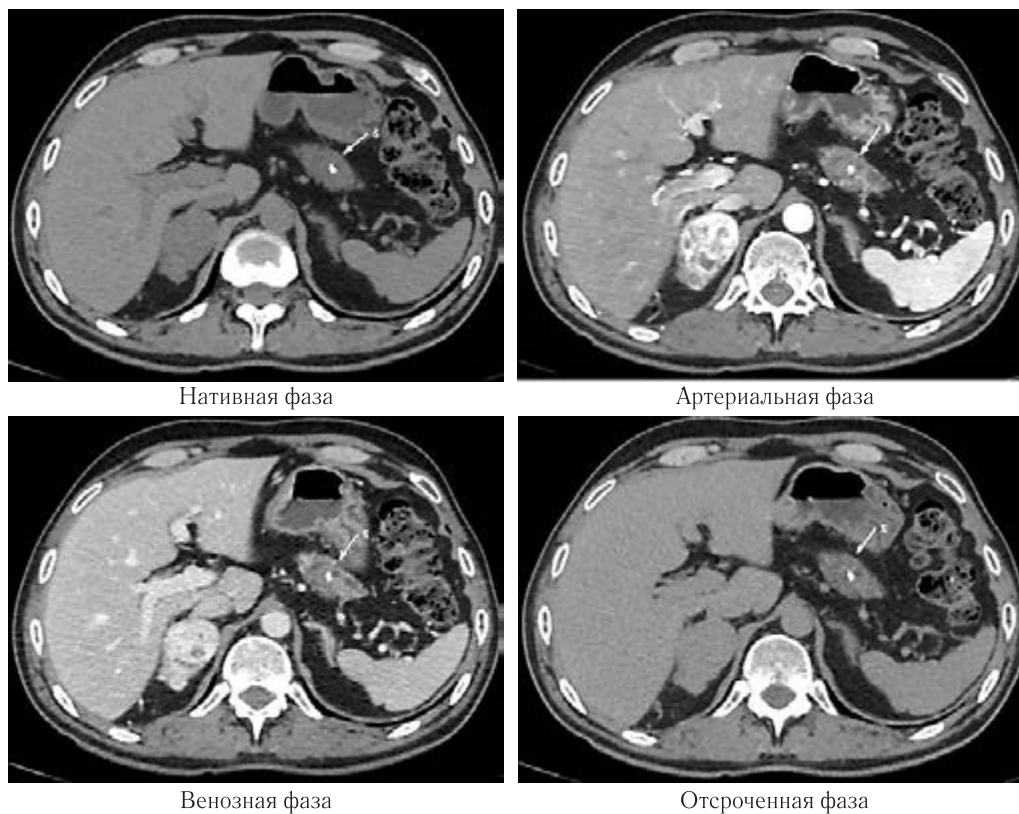


Рис. 3. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Мультикистозное образование хвоста поджелудочной железы (наиболее соответствует серозной цистаденоме хвоста поджелудочной железы)
Fig. 3. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Multicystic tumor of the tail of the pancreas (most suited to serous cystadenoma)

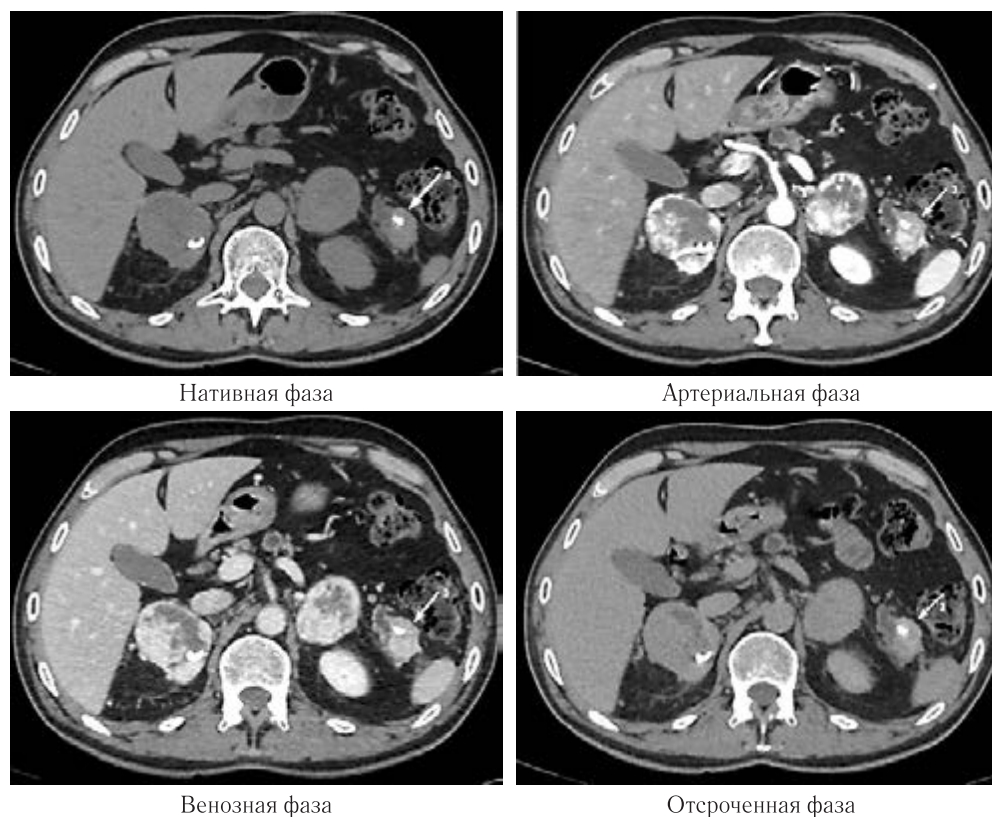


Рис. 4. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование хвоста поджелудочной железы
Fig. 4. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Hypervascular tumor of the tail of the pancreas

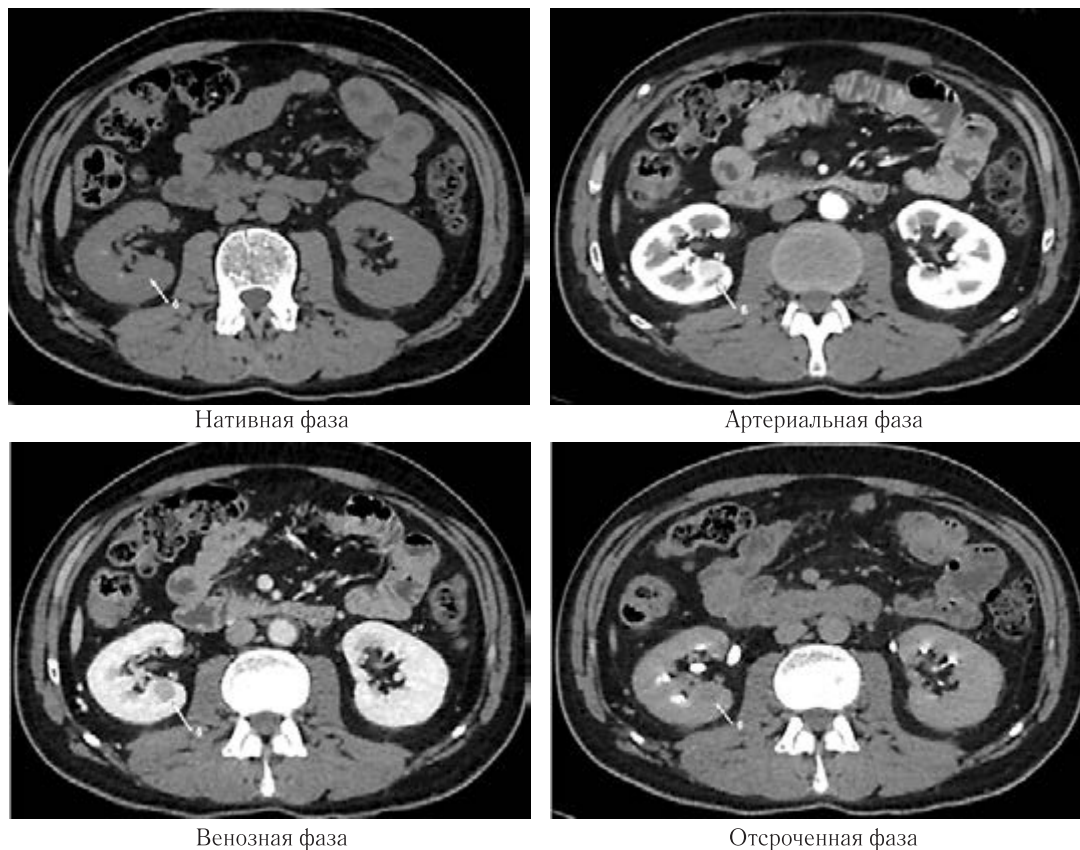


Рис. 5. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Образование правой почки (наиболее соответствует cr)

Fig. 5. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Tumor of the right kidney (most suited to cr)

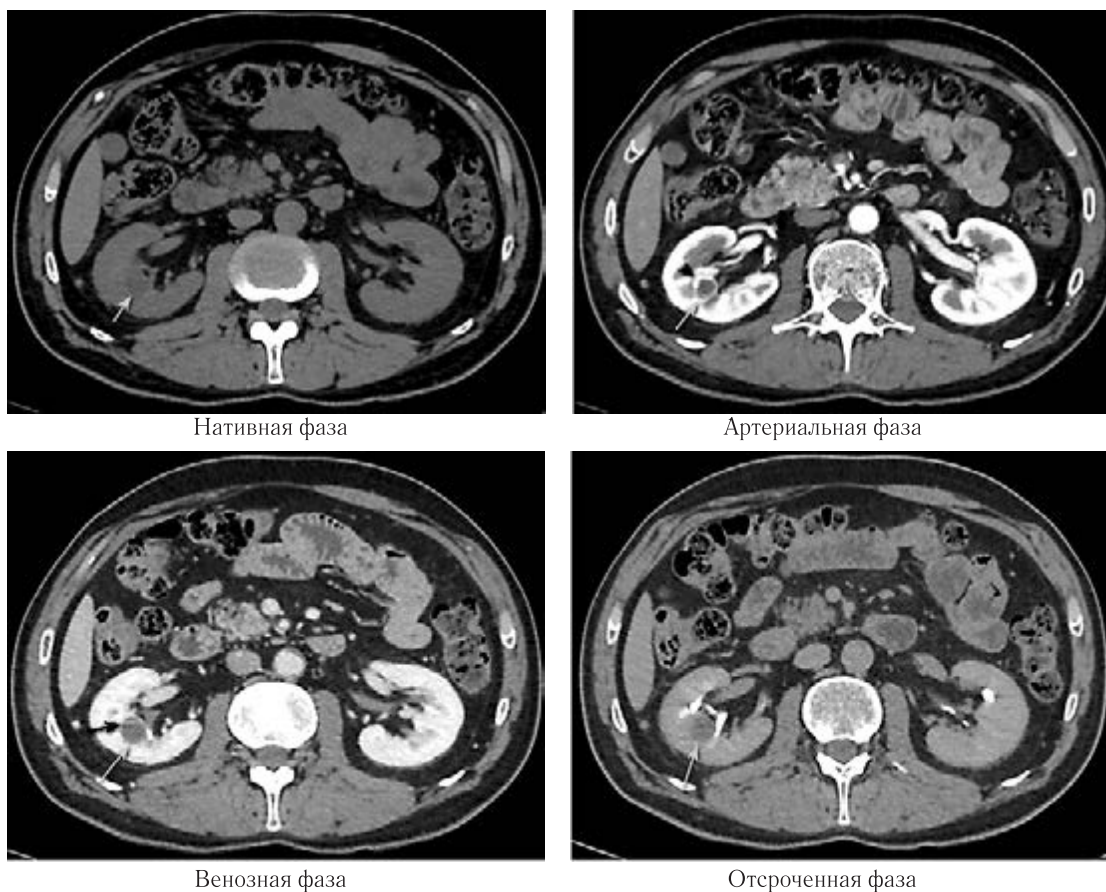


Рис. 6. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Киста почки (Bosniak IV)

Fig. 6. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Renal cyst (Bosniak IV)

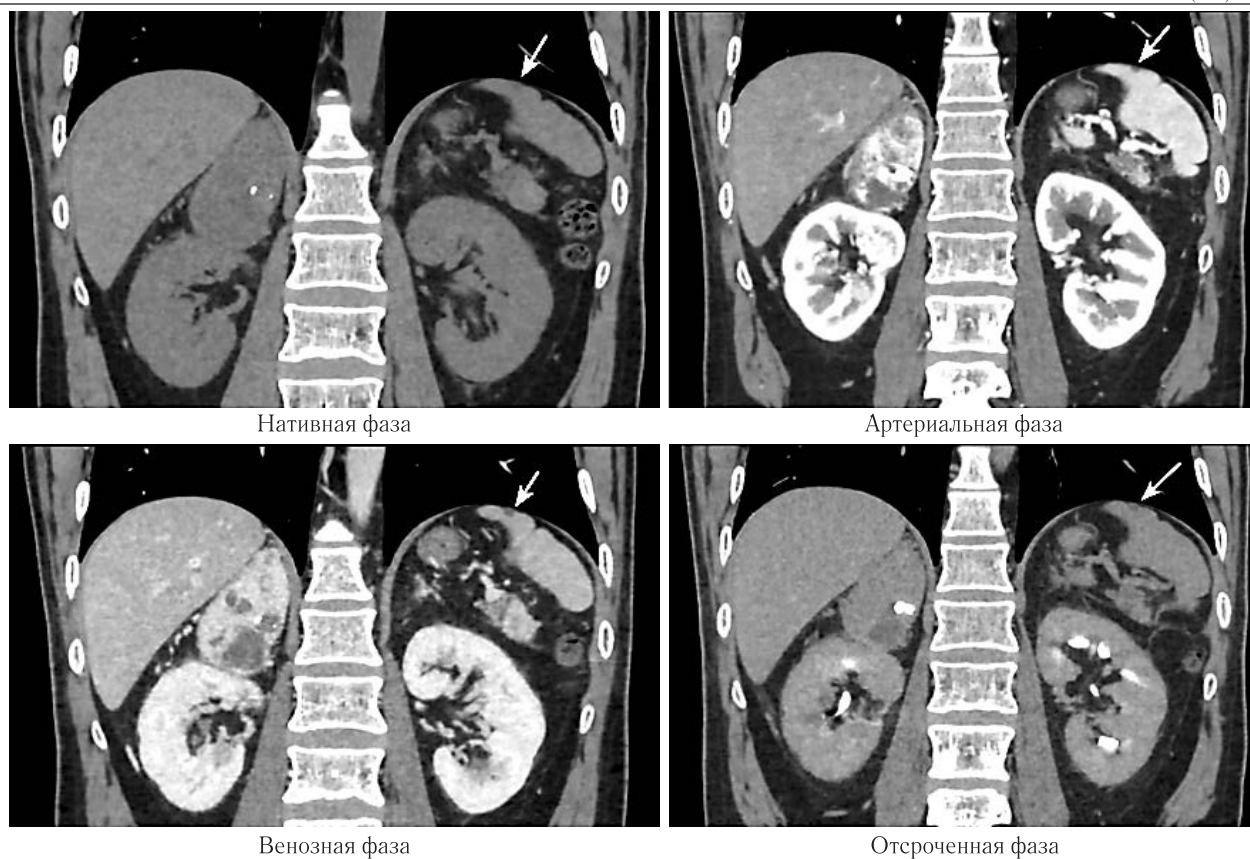


Рис. 7. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Киста селезенки
Fig. 7. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Cyst of the spleen

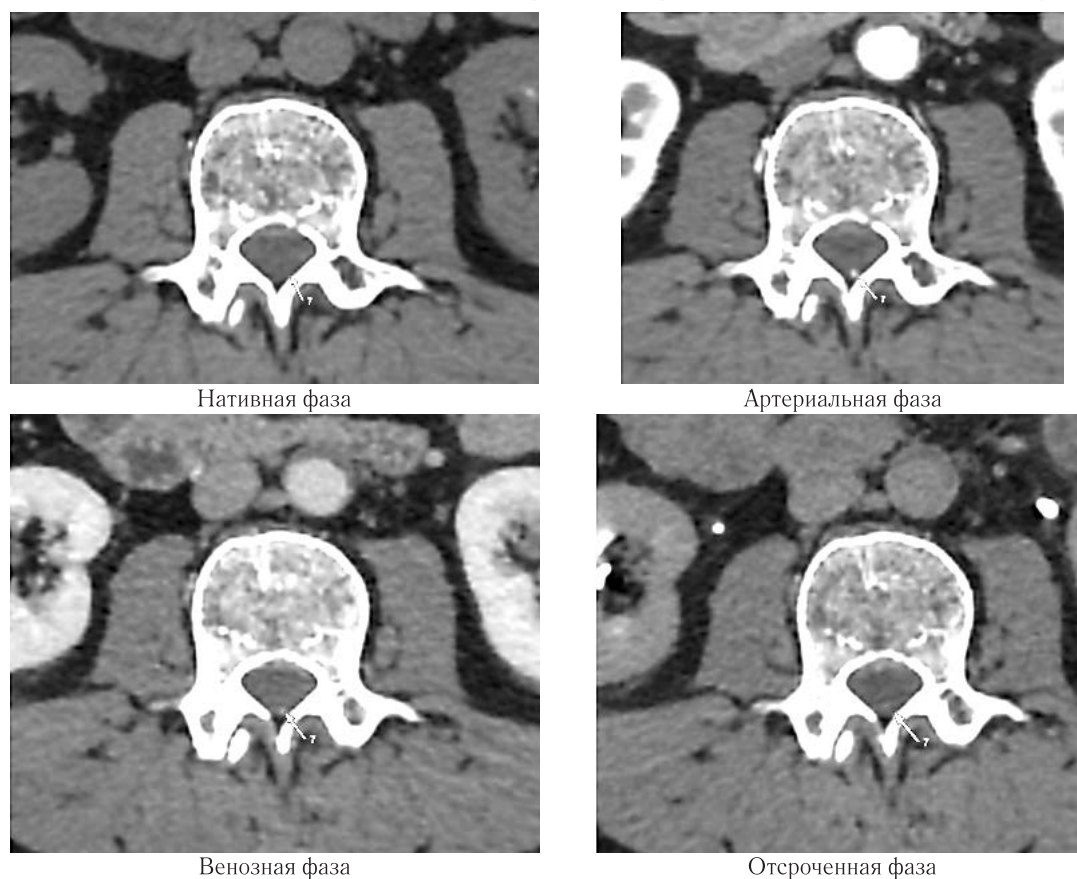


Рис. 8. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование спинного мозга на уровне позвонка ThXI (наиболее соответствует гемангиобластоме)
Fig. 8. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Spinal cord hypervascular tumor at the ThXI vertebra level (most suited to hemangioblastoma)

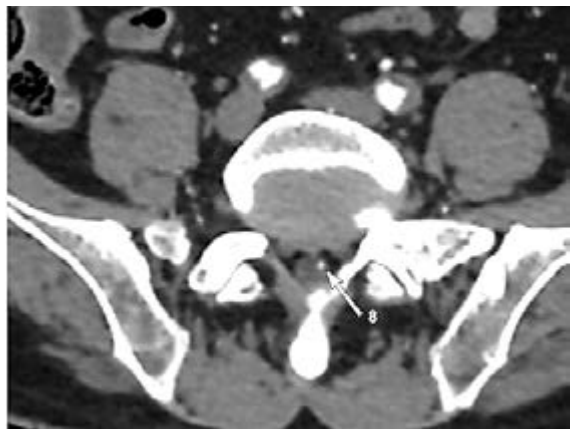
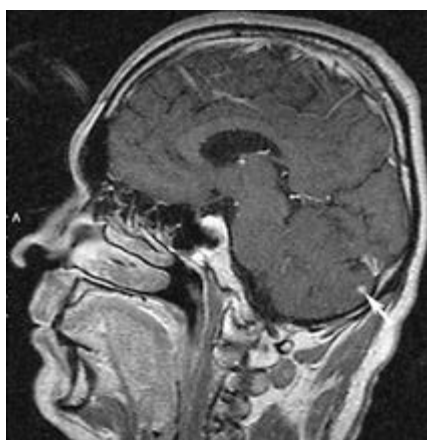


Рис. 9. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование спинного мозга на уровне позвонка S₁ (наиболее соответствует гемангиобластеме)

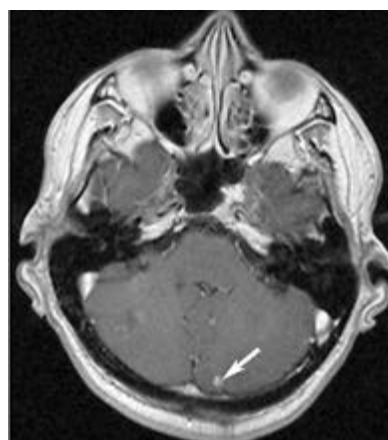
Fig. 9. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Spinal cord hypervascular tumor at the S₁ vertebra level (most suited to hemangioblastoma)

различных органов. Время и степень этого поражения определяют выбор времени и методов наблюдения за такими пациентами. В отношении гиперваскулярного образования крючковидного отростка поджелудочной железы рекомендовано определение биохимических маркеров, ассоциированных с гиперфункциональными синдромами; в отношении образований правой почки — консультация уролога-онколога для решения вопроса об оперативном лечении.

Обсуждение. Синдром фон Гиппеля–Линдау (VHL) выявляется приблизительно у 1 из 36 000 человек [1] и вызван мутацией в 3 (3p25/26) хромосоме, которая кодирует ген подавления роста опухоли VHL [2]. VHL-синдром характеризуется развитием гемангиобластом сетчатки глаза (45–60%) и ЦНС (44–72%), билатеральной и мультифокальной дифференцированной карциномы (40–70%) и поликистоза почек (45%), феохромоцитомы (7–26%), кист (75%) и нейроэндокринных опухолей (17%) поджелудочной



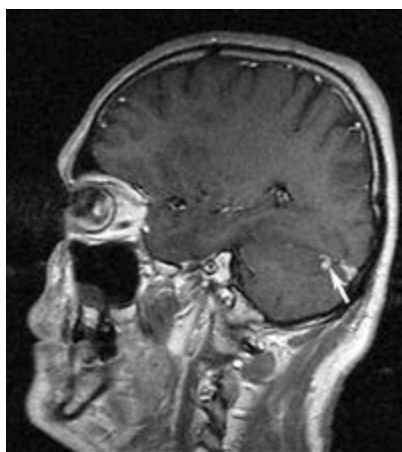
T1 se+C sag



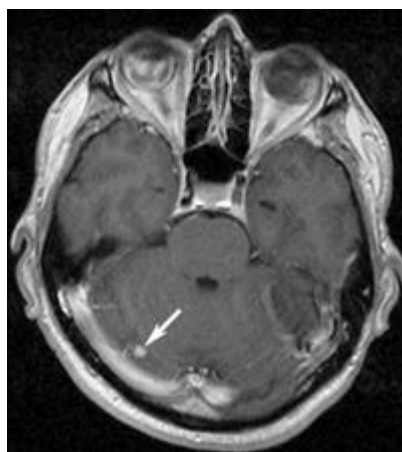
T1 se+C ax

Рис. 10. МРТ головного мозга от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование левого полушария мозжечка (наиболее соответствует гемангиобластеме)

Fig. 10. MRI of the brain from May 2019. Hypervascular tumor of the left hemisphere of the cerebellum (most suited to hemangioblastoma)



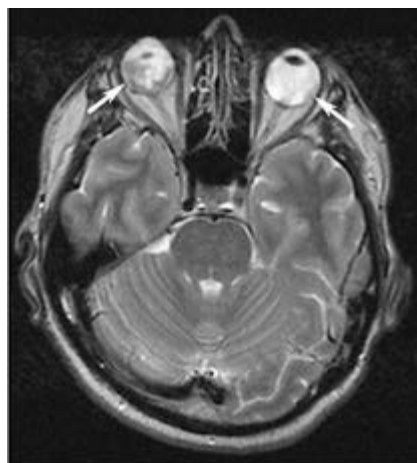
T1 se+C sag



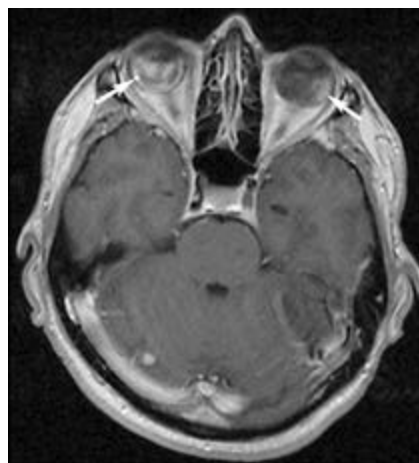
T1 se+C ax

Рис. 11. МРТ головного мозга от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование правого полушария мозжечка (наиболее соответствует гемангиобластеме)

Fig. 11. MRI of the brain from May 2019. Hypervascular tumor of the right hemisphere of the cerebellum (most suited to hemangioblastoma)



T2 tse ax



T2 se + C ax

Рис. 12. МРТ головного мозга от мая 2019 г. Ангиоматоз сетчатки
Fig. 12. MRI of the brain from May 2019. Retinal angiomatosis

железы, папиллярной цистаденомы придатка яичка у мужчин и широкой связки у женщин (26%), опухоли эндолимфатического мешочка (10%).

Герминальные мутации VHL наследуются по аутосомно-доминантному типу. Понимание патогенеза заболевания важно в выборе оптимального

Клиническая классификация

Таблица

Table

Clinical classification

Тип VHL-синдрома	Клинические проявления				
	гемангиобластома сетчатки	гемангиобластома ЦНС	карцинома почки	феохромоцитома	опухоли ПЖ
VHL тип 1	+	+	+	–	±
VHL тип 2A	+	+	–	+	+
VHL тип 2B	+	+	+	+	+
VHL тип 2C	–	–	–	+	?

Клиническая классификация (таблица), основанная на корреляциях фенотипа и генотипа, делит заболевание на два типа: тип 1 характеризуется полным фенотипическим проявлением (поражение сетчатки, кисты или опухоли ЦНС, панкреатические, почечные и селезеночные кисты, солидные панкреатические опухоли, реже аденокарциномы, карциномы почек, цистаденомы эпидидимуса и опухоль эндолимфатического мешочка), но без феохромоцитомы. Тип 2, протекающий с феохромоцитомой, подразделен на подтипы: 2A с низким риском рака почки, 2B с высоким риском рака почки, 2C, представленный только феохромоцитомой [3–5].

времени начала скрининга пациентов с синдромом VHL на предмет наличия различных опухолей и их соответствующего лечения [6].

Заключение. Представленный клинический случай подтверждает, что синдром фон Гиппеля–Линдау является тяжелой сочетанной патологией, требующей мультидисциплинарного подхода к обследованию, лечению и наблюдению. Ввиду высокой пенетрантности патологического гена раннее генетическое обследование и выявление носителей мутации позволяют проводить регулярный скрининг спектра составляющих его патологий для обеспечения своевременной диагностики и лечения.

Сведения об авторах:

Хайриева Ангелина Владимировна — врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: komarito@mail.ru; ORCID 0000–0002–6758–5918;

Тарбаева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук заведующая отделением КТ и МРТ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru; ORCID 0000–0001–7965–9454;

Волеводз Наталья Никитична — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и консультативно-диагностической работе, руководитель консультативно-диагностического центра федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: nnvolevodz@mail.ru; ORCID 0000–0001–6470–6318;

Ковалевич Лилия Дмитриевна — врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: liliya-kovalevich@gmail.com; ORCID 0000–0001–8958–8223;

- Комишова Ксения Андреевна** — кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог отдела терапевтической эндокринологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru; ORCID 0000-0002-6624-2374;
- Платонова Надежда Михайловна** — доктор медицинских наук, заведующая отделом терапевтической эндокринологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: doc-platonova@inbox.ru; ORCID 0000-0001-6388-1544;
- Латкина Нонна Вадимовна** — кандидат медицинских наук, врач-хирург отдела хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: Latkina.Nonna@endocrincenr.ru; ORCID 0000-0003-0662-9232;
- Кузнецов Николай Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: Kuznecov.Nikolay@endocrincenr.ru; ORCID 0000-0002-2683-5706;
- Калашников Виктор Юрьевич** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по координации эндокринологической службы, заведующий отделом кардиологии и сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: Kalashnikov.Victor@endocrincenr.ru; ORCID 0000-0001-5573-0754;
- Мокрышева Наталья Георгиевна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Центра федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: nm70@mail.ru; ORCID 0000-0002-9717-9742.

Information about authors:

- Angelina V. Hajrieva** — Radiologist, Radiology Department, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: komarito@mail.ru; ORCID 0000-0002-6758-5918;
- Natal'ja V. Tarbaeva** — Cand. of Sci. (Med.), Head of Radiology Department, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru; ORCID 0000-0001-7965-9454;
- Natal'ja N. Volevodz** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Head of consulting and diagnostic center, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: nnvovodz@mail.ru; ORCID 0000-0001-6470-6318;
- Lilija D. Kovalevich** — Radiologist, Radiology Department, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: lilijakovalevich@gmail.com; ORCID 0000-0001-8958-8223;
- Ksenija A. Komshilova** — Cand. of Sci. (Med.), endocrinologist, department of Therapeutic endocrinology, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru; ORCID 0000-0002-6624-2374;
- Nadezhda M. Platonova** — Dr. of Sci. (Med.), Head of department of Therapeutic endocrinology, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: doc-platonova@inbox.ru; ORCID 0000-0001-6388-1544;
- Nonna V. Latkina** — Cand. of Sci. (Med.), surgeon, department of Surgery, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: Latkina.Nonna@endocrincenr.ru; ORCID 0000-0003-0662-9232;
- Nikolaj S. Kuznecov** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of department of Surgery, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: Kuznecov.Nikolay@endocrincenr.ru; ORCID 0000-0002-2683-5706;
- Victor Ju. Kalashnikov** — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for coordination of the Endocrinological Service, Head of department of cardiology and vascular surgery, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: Kalashnikov.Victor@endocrincenr.ru; ORCID 0000-0001-5573-0754;
- Natalia G. Mokrysheva** — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Center, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: nm70@mail.ru; ORCID 0000-0002-9717-9742.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *Тарбаева Н.В., Велеводз Н.Н., Хайриева А.В.*; сбор и математический анализ данных — *Ковалевич Л.Д., Хайриева А.В., Комишова К.А., Платонова Н.М., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С., Калашников В.Ю.*; подготовка рукописи — *Хайриева А.В., Тарбаева Н.В., Велеводз Н.Н.*

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: aided in the concept and plan of the study — *NVT, NNV, AVH*; provided collection and mathematical analysis of data — *LDK, AVKh, KAK, NMP, NVL, NSK, VJuK*; preparation of the manuscript — *AVH, NVT, NNV*.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

Соблюдение принципов этики: получено информированное согласие пациента.

Adherence to ethical standards: informed consent is obtained of the patient.

Поступила/Received: 25.01.2023.

Принята к печати/Accepted: 29.05.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maher E.R., Iselius L., Yates J.R. et al. Von Hippel–Lindau disease: a genetic study // *J. Med. Genet.* 1991. No. 28. P. 443–447.
2. Latif F., Tory K., Gnarr J. et al. Identification of the von Hippel–Lindau disease tumor suppressor gene // *Science*. 1993. No. 260. P. 1317–1320.
3. Chen F., Kishida T., Yao M. et al. Germline mutations in the von Hippel–Lindau disease tumor suppressor gene: correlation with phenotype // *Hum. Mutat.* 1995. No. 5. P. 66–75.
4. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al. *World Health Organization classification of tumors: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC Press, 2004.
5. Gross D., Avishai N., Meiner V. et al. Familial pheochromocytoma associated with a novel mutation in the von Hippel–Lindau gene // *JCEM*. 1996. No. 81. P. 147–149.
6. Wanebo J.E., Lonser R.R., Glenn G.M. et al. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel–Lindau disease // *J. Neurosurg.* 2003. No. 98. P. 82–94.

ОРГАНИЗАЦИЯ СЛУЖБЫ И ОБРАЗОВАНИЕ / SERVICES MANAGEMENT AND EDUCATION

УДК 614.2:616-073.7

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-102-112>

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 2022 ГОДУ: АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЛУЖБЫ

¹О.В. Козлова[✉], ²Т.Н. Трофимова[✉]¹Городской организационно-методический центр рентгенологии и радиологии, Санкт-Петербург, Россия²Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлен аналитический обзор состояния лучевой и инструментальной диагностики в Санкт-Петербурге за 2022 год.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лучевая диагностика, инструментальная диагностика, статистика, здравоохранение, Санкт-Петербург

*Для корреспонденции: Козлова Ольга Валерьевна, e-mail: KozlovaO@spbmiac.ru

Для цитирования: Козлова О.В., Трофимова Т.Н. Лучевая диагностика в Санкт-Петербурге в 2022 году: анализ деятельности службы // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 102–112, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-102-112>.

RADIATION DIAGNOSTICS IN ST. PETERSBURG IN 2022: ANALYSIS OF THE ACTIVITY OF THE SERVICE

¹Olga V. Kozlova[✉], ²Tatiana N. Trofimova[✉]¹City Organizational and Methodological Center of Radiology and Radiology, St. Petersburg, Russia²N. P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

The article presents an analytical review of the state of radiation and instrumental diagnostics in St. Petersburg in 2022.

KEYWORDS: radiation diagnostics, instrumental diagnostics, statistics, healthcare, St. Petersburg

*For correspondence: Olga V. Kozlova, e-mail: KozlovaO@spbmiac.ru

For citation: Kozlova O.V., Trofimova T.N. Radiation diagnostics in St. Petersburg in 2022: analysis of the activity of the service // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 102–112, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-102-112>.

В 2022 г. в медицинских организациях, подведомственных Комитету по здравоохранению Санкт-Петербурга в области лучевой диагностики, работало 1965 врачей (в 2021 г. — 1923), что составляет более 6% (6,8%) от общей численности врачебного персонала 28 878 (в 2021 г. — 33 244). Среди них 981 врач-рентгенолог, 838 специалистов по ультразвуковой диагностике и 21 радиолог.

В кабинетах и отделениях лучевой диагностики трудились 1264 рентгенолаборанта, что на 38 человек больше, чем в 2021 г. (в 2021 — 1226).

При этом число штатных должностей составило 5070,25, число занятых должностей — 3957,50, укомплектованность штатов по должностям — 78,0%. Укомплектованность специалистами лучевой диагностики и лучевой терапии составила 63,7%, с коэффициентом совместительства в среднем 1,22.

Наиболее укомплектованы физическими лицами оказались должности врачей-радиотерапевтов (76,5%), менее укомплектованы должности врачей по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению

(54,8%). Укомплектованность врачами-рентгенологами составляет 67,6% (коэффициент совместительства 1,15), рентгенолаборантами — 64,5% (коэффициент совместительства 1,2) (табл. 1).

против 81,1 — 62,6 — 1,29 в 2021 году соответственно.

Но все же динамика за прошедшие 7 лет в сравнении с данными за 2016 г. позволяет говорить о раз-

Таблица 1

Укомплектованность специалистами лучевой диагностики и лучевой терапии медицинских организаций, подведомственных Комитету по здравоохранению, Санкт-Петербург, 2022

Table 1

Staffing of specialists in radiation diagnostics and radiation therapy of medical organizations subordinate to the Health Committee, St. Petersburg, 2022

Специалисты	Число штатных должностей	Число занятых должностей	Физических лиц	Процент укомплектованности штатов по должностям	Процент укомплектованности физическими лицами	Коэффициент совместительства
Рентгенологи	1451,50	1136,50	981	78,3	67,6	1,15
Рентгенолаборанты	1960,50	1523,25	12 264	77,7	64,5	1,2
Врачи УЗД	1420,25	1103,50	838	77,7	59,0	1,3
Врачи по рентгено-эндоваскулярной диагностике и лечению	155,0	127,25	85	82,0	54,8	1,49
Радиологи	30,75	23,25	21	75,6	68,3	1,1
Радиотерапевты	50,25	43,75	40	83,7	76,5	1,0
Всего	5070,25	3957,50	3229	78,0	63,7	1,22

В сравнении с показателями 2021 г. (табл. 2) в 2022 г. число штатных и занятых должностей в основном увеличилось. Исключение — должность врача-рентгенолога: здесь имеет место снижение как числа штатных должностей, так и числа занятых. Снизилось также число занятых должностей по спе-

витии практически всех технологий медицинской визуализации и постепенном увеличении количества специалистов (табл. 3).

При анализе данных, отражающих количество вакантных ставок за последние семь лет (2016 по 2022 годы), видна устоявшаяся тенденция к их уве-

Таблица 2

Укомплектованность специалистами лучевой диагностики и терапии медицинских организаций, подведомственных Комитету по здравоохранению, Санкт-Петербург, 2021

Table 2

Staffing of specialists in radiation diagnostics and therapy of medical organizations subordinate to the Health Committee, St. Petersburg, 2021

Специалисты	Число штатных должностей	Число занятых должностей	Физических лиц	Процент укомплектованности штатов по должностям	Процент укомплектованности физическими лицами	Коэффициент совместительства
Рентгенолаборанты	1438,75	1161,50	942	80,7	65,5	1,2
Рентгенологи	1947,25	1562,75	1226	80,2	63,0	1,3
Врачи УЗД	1416,75	1158,50	838	81,8	59,1	1,4
Врачи по рентгено-эндоваскулярной диагностике и лечению	140,75	123,0	83	87,4	59,0	1,5
Радиологи	30,25	26,0	22	85,9	72,7	1,2
Радиотерапевты	50,0	42,0	38	84,0	76	1,1
Всего	5023,75	4073,75	3149	81,1	62,6	1,29

циальностям: врач УЗД, радиолог. В целом число штатных должностей в 2022 г. увеличилось на 46,50, но число занятых снизилось на 116,25, число же физических лиц увеличилось на 80 человек. Процент укомплектованности штатов по должностям, физическими лицами и коэффициент совместимости в 2022 г. по сравнению с 2021 г. практически не изменились и составили 78,0 — 63,7 — 1,22

личению (рис. 1, табл. 4). Так, если в 2016 г. вакантных ставок было 591,75, то в 2022 г. их уже 1112,75 (2021 — 950). Причем количество вакантных ставок в 2022 по сравнению с 2021 г. увеличилось среди всех специалистов по лучевой диагностике и составило: рентгенолаборанты — на 14%, рентгенологи — на 14%, врачи УЗД — на 23%, а врачи по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению — на 56%.

Таблица 3

Численность специалистов, работающих в области лучевой диагностики и лучевой терапии в медицинских организациях, подведомственных Комитету по здравоохранению, Санкт-Петербург, 2016–2022

Table 3

The number of specialists working in the field of radiation diagnostics and radiation therapy in medical organizations subordinate to the Health Committee, St. Petersburg in 2016–2022

Должности	Число физических лиц						
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Рентгенологи	784	849	855	885	931	942	981
Рентгенолаборанты	1080	1134	1166	1160	1196	1226	1264
Врачи УЗД	648	699	731	782	815	838	838
Врачи по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению	66	71	72	81	84	83	85
Радиологи	34	34	24	24	23	22	21
Радиотерапевты	21	21	31	35	35	38	40
Всего	2633	2788	2879	2967	3084	3149	3229

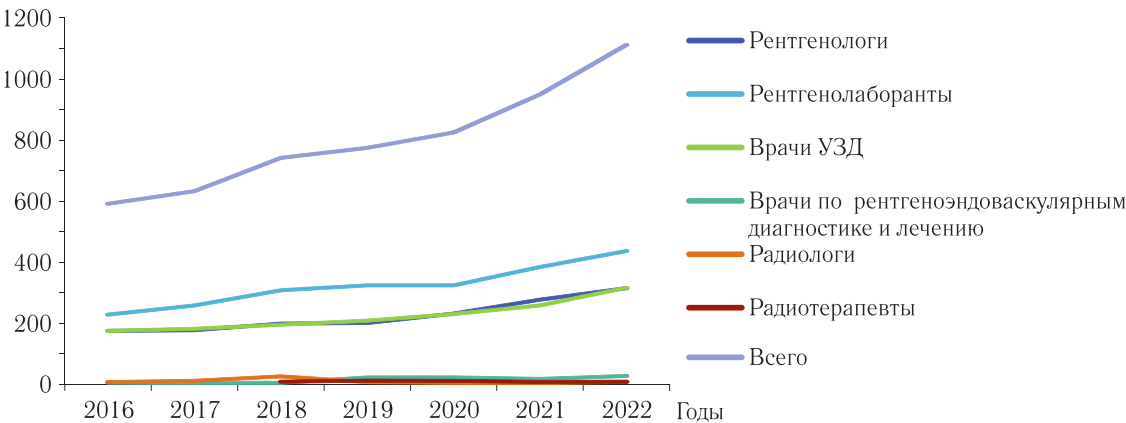


Рис. 1. Динамика изменения количества вакантных ставок специалистов лучевой диагностики и лучевой терапии медицинских организаций, подведомственных Комитету по здравоохранению, Санкт-Петербург, 2016–2022

Fig. 1. Dynamics of changes in the number of vacant rates of specialists in radiation diagnostics and radiation therapy of medical organizations subordinate to the Health Committee, St. Petersburg, 2016–2022

Таблица 4

Количество вакантных ставок для специалистов лучевой диагностики и лучевой терапии, Санкт-Петербург, 2016–2021

Table 4

The number of vacant rates for specialists in radiation diagnostics and radiation therapy, St. Petersburg, 2016–2021

Должности	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Рентгенологи	175,25	177,25	199,25	201,0	231,75	277,25	315,0
Рентгенолаборанты	228,5	258,5	308,5	324,5	324,5	384,5	437,25
Врачи УЗД	175,5	182,0	195,25	208,5	230,25	258,25	316,75
Врачи по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению	5,5	4,25	5,0	22,25	22,5	17,75	27,75
Радиологи	7,0	11,0	26,25	7,0	5,0	4,25	7,5
Радиотерапевты	–	–	8,25	11,75	11,5	8,0	8,5
Всего	591,75	633,00	742,5	774,75	825,5	950,0	1112,75

Таким образом, в течение 2016–2021 гг., при увеличении как штатных должностей, так и числа специалистов, кадровый дефицит службы лучевой диагностики постепенно приобретал менее выраженный характер, но в 2022 г. дефицит специалистов стал более значимым.

В то же время парк оборудования, хоть и небольшими темпами, но пополняется современными циф-

ровыми аппаратами. Как видно из представленной ниже табл. 6, за пять лет с 2018 по 2022 г. число аппаратов для лучевой диагностики увеличилось на 19%, или 508 единиц, с 2656 до 3164 (табл. 5).

В 2022 г. парк оборудования по основным группам увеличился на 140 единиц, причем значительное количество составили аппараты КТ (+9 к 2021 г.), МРТ (+2 к 2021 г.), аппараты для УЗД (+126 к 2021 г.).

Оборудование для лучевой диагностики в МО, подведомственных Комитету по здравоохранению, 2018–2022

Таблица 5

Table 5

Equipment for radiation diagnostics in the Ministry of Defense, subordinated to the Health Committee, 2018–2022

Наименование оборудования для лучевой диагностики	2018	2019	2020	2021	2022	Изменение к 2021 г., абс. ч.	Изменение к 2018 г., абс. ч.	Изменение к 2018 г., %
Телеуправляемые столы	140	134	140	142	143	1	3	2
РДК на 3 рм	45	36	34	25	23	–2	–22	–49
РДК на 2 рм	240	237	236	246	253	7	13	5
РДК на 1 рм	10	13	12	11	10	–1	0	0
Флюорографы	149	144	146	150	151	1	2	1
Палатные аппараты	191	188	213	213	207	–6	16	8
С-дуги	84	88	93	99	100	1	16	19
Маммографы	108	111	115	125	125	0	17	16
Ангиографы	29	29	30	32	34	2	5	17
КТ	53	51	57	67	76	9	23	43
МРТ	31	31	32	33	34	2	3	10
Аппараты для радионук- лидной диагностики, всего	61	75	71	62	62	0	1	2
В том числе: планарные гамма-камеры	8	10	9	7	7	0	–1	–13
ПЭТ, ПЭТ/КТ	2	2	2	2	2	0	0	0
ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ	7	8	9	9	9	0	2	29
УЗА	1515	1623	1730	1820	1946	126	431	28
Всего	2656	2760	2909	3025	3164	140	508	19

В то же время доля оборудования старше 10 лет в 2022 г. снизилась и составила 30% против 37% в 2016 году, но по отдельным группам доля оборудо- вания старше 10 лет на 01.01.2023 г. доходит до 65% (РДК на 3 рм). Доля маммографов старше 10 лет сократилась с 28% в 2021 году до 18% в 2022 г., цифровых флюорографов с 30% до 26% (табл. 6).

Характеристика основных групп оборудования с учетом года инсталляции (2016, 2021, 2022)

Таблица 6

Table 6

Characteristics of the main groups of equipment, taking into account the year of installation (2016, 2021, 2022)

Наименование оборудования	2016			2021			2022		
	общее кол-во	старше 10 лет	%	общее кол-во	старше 10 лет	%	общее кол-во	старше 10 лет	%
Телеуправляемые столы	129	20	15	142	30	21	143	35	24
РДК на 3 рм	53	44	83	25	17	68	23	15	65
РДК на 2 рм	234	91	39	246	81	33	253	77	30
РДК на 1 рм	8	0	0	11	2	18	10	1	10
Цифровые флюорографы	138	42	30	149	45	30	151	39	26
Пленочные флюорографы	10	10	100	1	1	100	0	0	0
Палатные аппараты	177	59	33	213	69	32	207	82	40
С-дуги	68	9	13	99	18	18	100	25	25
Маммографы	107	43	40	125	35	28	125	22	18
Ангиографы	22	5	23	32	6	19	34	8	24
КТ	46	9	20	67	8	12	76	12	16
МРТ	28	5	18	33	11	33	34	12	35
Р-нукл	48	31	65	62	23	37	62	20	32
УЗА	1293	408	32	1820	543	30	1946	610	31
Всего	2361	776	37	2963	866	29	3164	958	30

Удельный вес работоспособного оборудования для лучевой диагностики на протяжении последних трех лет с 2019 по 2021 оставался на уровне от 87% (рентгеновские аппараты, МРТ) до 100% (ПЭТ, ОФЭКТ). В 2022 г. этот показатель снизился для гамма-камер до 57% (был 71% в 2021), ангиографов — до 74% (был 88%), что связано с увеличением продолжительности эксплуатации аппаратов. Доля работоспособных аппаратов МРТ увеличилась до 88% (в 2021 — 79%) (рис. 2).

Увеличение числа исследований касается всех направлений лучевой диагностики.

По сравнению с 2021 г. увеличилось число профилактических исследований. Так, профилактические исследования молочных желез увеличились в 1,4 раза по сравнению с 2021 г. и практически достигли уровня 2019 года. Число профилактических исследований грудной клетки также практически достигло уровня 2019 года (табл. 7).

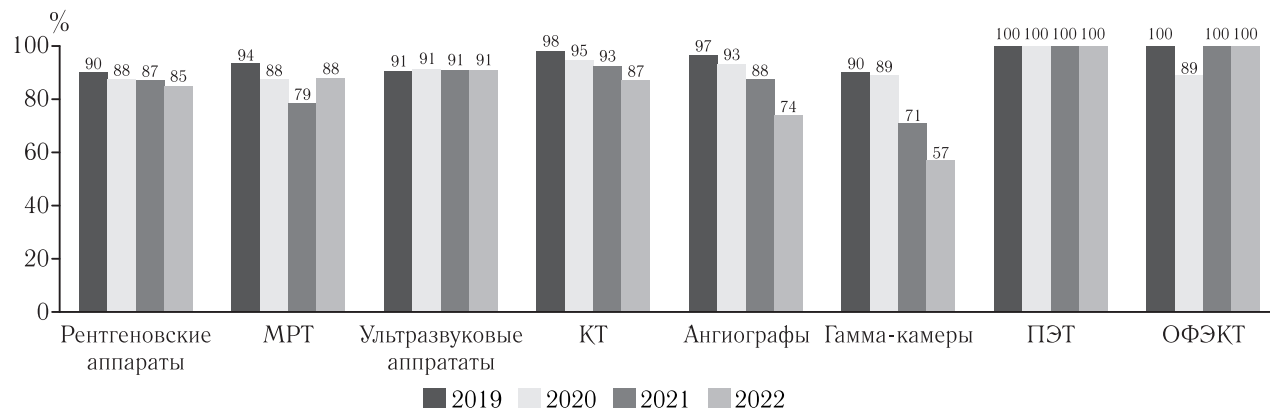


Рис. 2. Удельный вес работоспособного оборудования, 2019–2022

Fig. 2. The specific weight of operational equipment, 2019–2022

В 2022 г., несмотря на то, что медицинские организации еще продолжали работать в условиях пандемии COVID-19, количество проводимых лучевых исследований продолжило увеличиваться и достигло показателей предпандемийного 2019 г.: 2022 — 12 380 796 исследований, 2019 — 12 286 667.

В 2022 г. продолжился рост исследований, выполненных при помощи рентгеновской компьютерной томографии, число которых увеличилось в 1,5 раза по сравнению с 2019 г. Это объясняется ролью КТ в диагностике изменений в легких, в том числе при подозрении на вирусную пневмонию.

Таблица 7

Общие показатели лучевых исследований, выполненных в МО, подведомственных Комитету по здравоохранению, 2017–2022

Table 7

General indicators of radiation studies performed in the Ministry of Defense, subordinated to the Health Committee, 2017–2022

Вид исследований	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Количество всех лучевых исследований	11 264 667	11 714 233	12 286 667	10 566 664	11 523 885	12 380 796
Рентгенодиагностические	4 080 002	4 224 580	4 324 515	3 725 436	3 970 227	4 343 157
Рентгенохирургические	41 757	48 088	58 598	46 666	52 163	62 552
КТ	361 574	396 657	441 917	534 609	638 464	651 055
МРТ	103 414	108 441	117 916	78 317	92 891	108 943
УЗИ	4 479 732	4 729 395	5 002 044	4 239 488	4 670 508	5 026 627
Профилактические исследования грудной клетки, из них:	2 050 538	2 065 375	2 148 188	1 804 926	1 966 830	2 004 503
– цифровые изображения	2 003 035	2 048 363	2 141 515	1 803 905	1 966 268	2 003 533
– аналоговые	47 503	17 012	6 673	1 021	562	961
– низкодозовая КТ	—	—	—	—	—	9
Профилактические исследования молочных желез, из них выполнено:	147 650	141 607	193 489	137 222	132 802	183 959
– на цифровых аппаратах и аппаратах, оснащенных системой компьютерной радиографии	123 409	124 453	175 680	126 253	126 812	181 655
– выполнено на пленочных аппаратах	24 241	17 244	17 809	10 969	5 990	2304

В 2022 г., впрочем, как обычно, в структуре лучевых исследований (рис. 3, без профилактических) преобладают ультразвуковые исследования — 5 026 627 (49,3%) и диагностические рентгенологические исследования — 4 343 157 (42,6%). Хотя часть последних, которые в настоящее время проводятся в рамках программ диспансеризации населения, тоже можно назвать профилактическими.

высило уровень 2020 и 2021 гг. и составило 26 495 и 17 805 в 2022 г. против 21 324 и 14 003 в 2021 г. соответственно. Число внесосудистых диагностических и лечебных вмешательств в течение последних трех лет также постепенно увеличивалось и в 2022 г. составило: диагностические — 6 589, лечебные — 11 663 исследования. Рост числа вмешательств по сравнению с 2020 годом составил: диагностические — в 1,1 раза

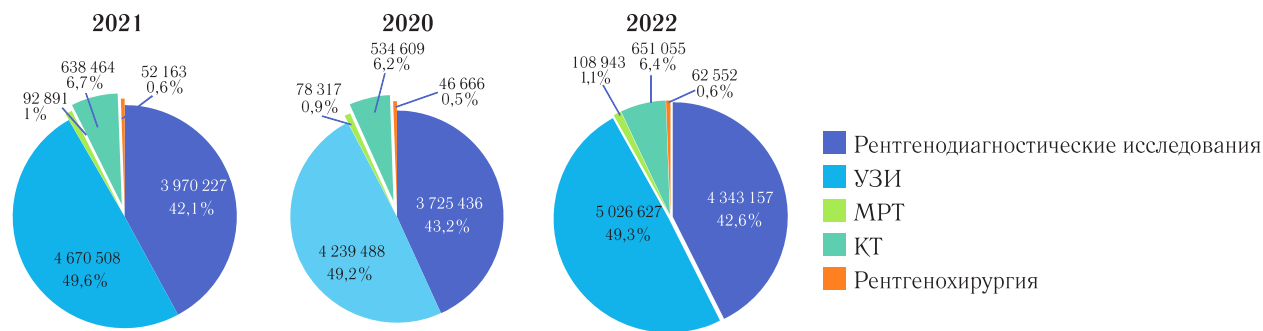


Рис. 3. Структура лучевых исследований (без профилактических) в Санкт-Петербурге (МО, подведомственные Комитету по здравоохранению), 2022

Fig. 3. The structure of radiation studies (without preventive) in St. Petersburg (MO, subordinate to the Health Committee), 2022

Доля КТ с 2020 г. увеличилась на 0,2% — с 6,2% (534 609) в 2020 г. до 6,4% (651 055) в 2022 г. В 2021 г. КТ составляла 6,7% (638 464). Доля МРТ составила в 2022 г. 1,1% (108 943) против 1% (92 891) в 2021 г. и 0,9% (78 317) в 2020 г.

(2020 — 5889), лечебные — в 1,8 раза (2020 — 6505) (рис. 4). В целом в структуре лучевых диагностических исследований на рентгенохирургические вмешательства приходится не более 0,6%. Относительно стабильным является число рентгенологических исследований органов грудной клет-

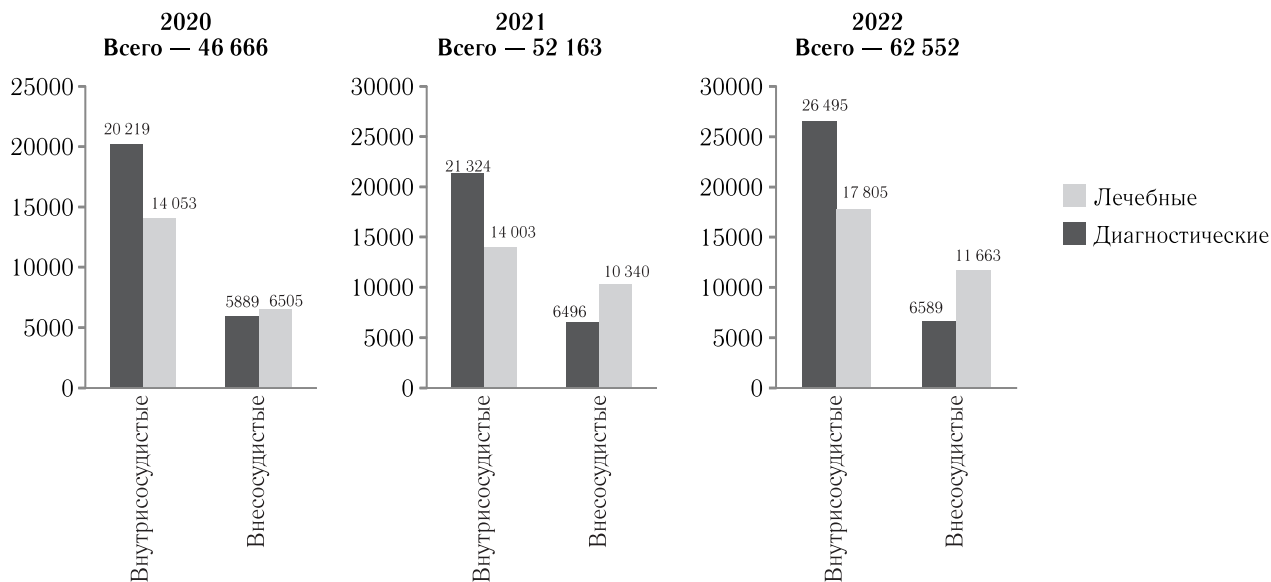


Рис. 4. Интервенционные вмешательства под лучевым контролем в Санкт-Петербурге (МО, подведомственные Комитету по здравоохранению), 2022

Fig. 4. Interventional interventions under radiation control in St. Petersburg (MO, subordinated to the Health Committee), 2022

В 2022 г. было проведено 62 552 (2021 — 52 163) интервенционных вмешательств под лучевым контролем против 46 666 в 2020 (рост в 1,3 раза), из них около 50% составляют диагностические исследования. Количество внутрисосудистых диагностических и лечебных вмешательств в 2022 г. увеличилось, пре-

ки (рис. 5). Диагностические исследования в 2022 г. составили 38,4% (1 248 812), профилактические — 61,6% (2 004 503). Общее число скрининговых обследований в 2022 г. составило 2 188 462 (33% от общего числа рентгенологических, без специальных, исследова-

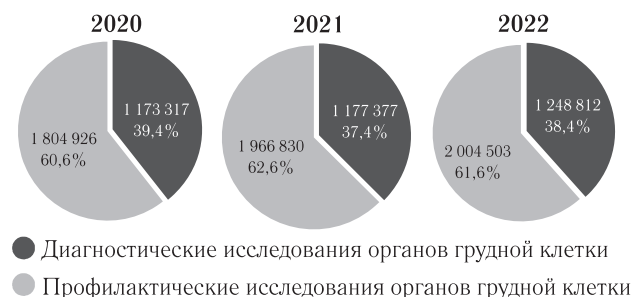


Рис. 5. Структура рентгенологических исследований органов грудной клетки в Санкт-Петербурге (МО, подведомственные Комитету по здравоохранению), 2022

Fig. 5. Structure of chest X-ray examinations in St. Petersburg (MO, subordinate to the Health Committee), 2022

ний, причем в 2018 г. было проведено 2 207 072 исследования, а в 2019 г. — 2 341 677.

Из 2 004 503 профилактических исследований грудной клетки 99,9% выполнено на цифровых флюорографах и рентгенодиагностических аппаратах. В 2018 г. профилактические исследования грудной клетки в цифровом формате составляли 99%.

Профилактических маммографических исследований в 2022 г. выполнено 183 959, что в 1,3 раза больше, чем в 2018 г. (141 697), и в 1,4 раза больше, чем в 2021 г. (132 802), из них цифровых было 181 655 (98,7%), тогда как в 2021 г. цифровые исследования молочных желез составили 95%, или 126 812 исследований, а в 2018 — 87,8% (124 453) (рис. 6).

Структура рентгенодиагностических исследований по органам и системам на протяжении ряда лет остается стабильной. Преобладают исследования костно-мышечной системы — 37,5%, на втором месте исследования органов грудной клетки — 28,7%, на третьем месте исследования черепа и челюстно-лицевой области — 25,8% (рис. 7).

В 2022 г. количество радионуклидных исследований составило 35 897, что больше, чем в 2021 г. (34 997), но все еще меньше уровня 2019 года (42 525) на 16%. Это связано, в первую очередь, с введенными противоэпидемическими мероприятиями по недопущению распространения новой коронавирусной инфекции. Однако за этот же период времени произошел рост скинтиграфических исследований с 79% в 2019 до 90% в 2022.



Рис. 6. Динамика скрининговых обследований в Санкт-Петербурге, (МО, подведомственные Комитету по здравоохранению), 2018–2022

Fig. 6. Dynamics of screening examinations in St. Petersburg (MO, subordinate to the Health Committee), 2018–2022

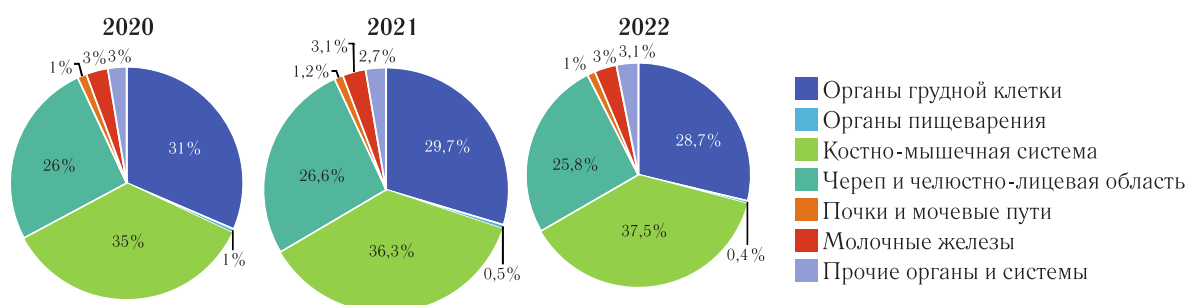


Рис. 7. Структура рентгенодиагностических исследований в Санкт-Петербурге (МО, подведомственные Комитету по здравоохранению), 2022

Fig. 7. The structure of X-ray diagnostic studies in St. Petersburg (MO, subordinate to the Health Committee), 2022

За последние три года количество ПЭТ/КТ, ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ-исследований остались практически без изменений и составило 5% и 4% соответственно (рис. 8).

В традиционной рентгенодиагностике происходит постепенная замена устаревшего, аналогового оборудования на новое, как правило, цифровое. В результате общее количество аппаратов для луче-

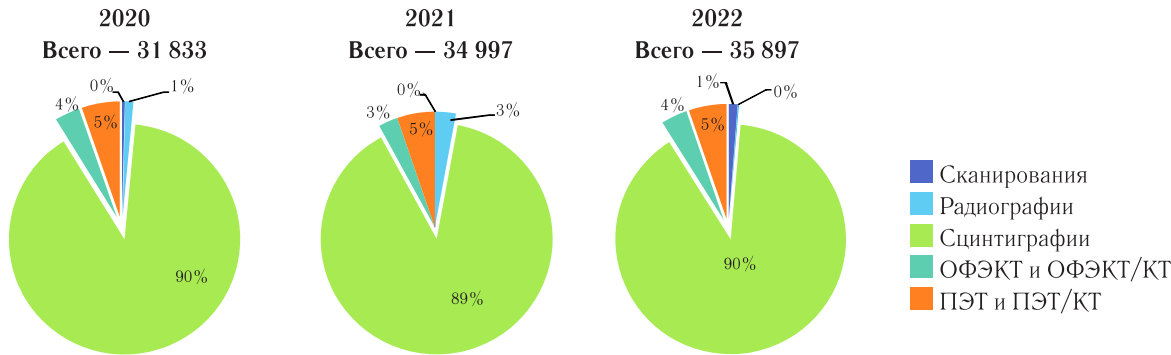


Рис. 8. Радиоизотопная диагностика в Санкт-Петербурге (МО, подведомственные Комитету по здравоохранению), 2021

Fig. 8. Radioisotope diagnostics in St. Petersburg (MO, subordinate to the Health Committee), 2021

Число диагностических исследований с применением РФП за последние пять лет составило в среднем в год 36 526 (рис. 9). В 2022 г. число исследований все еще остается ниже уровня 2019 г. и составляет 35 897 против 42 525.

вой диагностики за последние 5 лет увеличилось на 19% (табл. 8). Существенно возросло число цифровых аппаратов: С-дуги — 19%, ангиографы — 17%, маммографы — 16%, палатные аппараты — 8%.

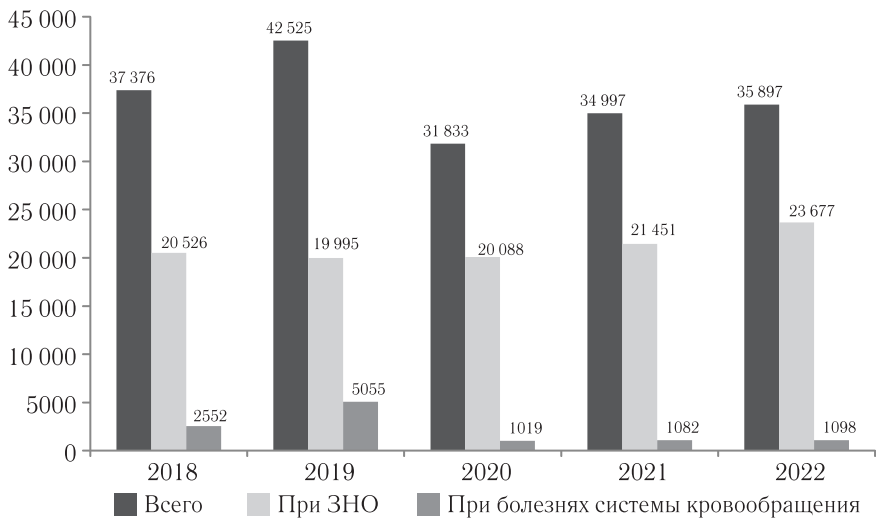


Рис. 9. Число диагностических исследований с применением РФП (МО, подведомственные Комитету по здравоохранению), 2018–2022

Fig. 9. The number of diagnostic studies using RFP (MO, subordinate to the Health Committee), 2018–2022

Число исследований при ЗНО на протяжении 2018–2021 гг. оставалось стабильно и составляло около 20 000 исследований в год. В 2022 г. наблюдается рост обследования пациентов с онкологическими заболеваниями на 10% (с 21 451 до 23 677).

Количество исследований с применением РФП при болезнях кровообращения снизилось с 2552 в 2018 до 1098 в 2022 г.

Позитивные тенденции отмечаются в структуре парка диагностического оборудования для лучевой диагностики. Прежде всего это обусловлено реализацией национальных проектов в области здравоохранения и введением в эксплуатацию большого количества нового оборудования.

Общее число ультразвуковых аппаратов за последние пять лет увеличилось на 28%.

Аналогичная тенденция характерна для рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Число аппаратов КТ увеличилось на 43% (76 в 2022 г. против 53 в 2018), а МРТ — на 10% (34 в 2022 против 31 в 2018).

В радионуклидной диагностике общее количество оборудования увеличилось лишь на 2% за счет двух аппаратов ОФЭКТ/КТ (установлены в 2018, 2019 гг.).

Всего в 2022 г. в медицинских организациях, подведомственных Комитету по здравоохранению города, установлено 230 единиц нового оборудования

Таблица 8

Новое оборудование для лучевой диагностики, установленное в МО, подведомственных Комитету по здравоохранению, 2022

Table 8

New equipment for radiation diagnostics installed in the Ministry of Defense, subordinate to the Health Committee, 2022

Наименование оборудования	Количество	Отечественное	Импортное
Телеуправляемые столы	9	7	2
РДК на 3 рабочих места	2	2	0
РДК на 2 рабочих места	27	24	3
РДК на 1 рабочее место	1	1	0
Цифровые флюорографы	12	11	1
Палатные аппараты	3	3	0
Установки типа С-дуга	4	1	3
Маммографы	21	14	7
Дентальные аппараты	9	0	9
Ангиографы	4	0	4
КТ	8	2	6
МРТ	3	0	3
Остеоденситометры рентгеновские	5	0	5
Системы компьютерной радиографии	1	0	1
Проявочные автоматы и камеры	5	0	5
Аппарат УЗИ	116	40	76
Всего	230	105 (46%)	125 (54%)

для лучевой диагностики, причем 46% — это оборудование отечественного производства (см. табл. 8).

Существенно изменилась структура парка оборудования для лучевой диагностики (рис. 10).

с напряженностью магнитного поля в 1,5 тесла составляют 70% всего оборудования.

Доля аппаратов старше 10 лет среди аппаратов КТ составляет 16%, МРТ — 35%.

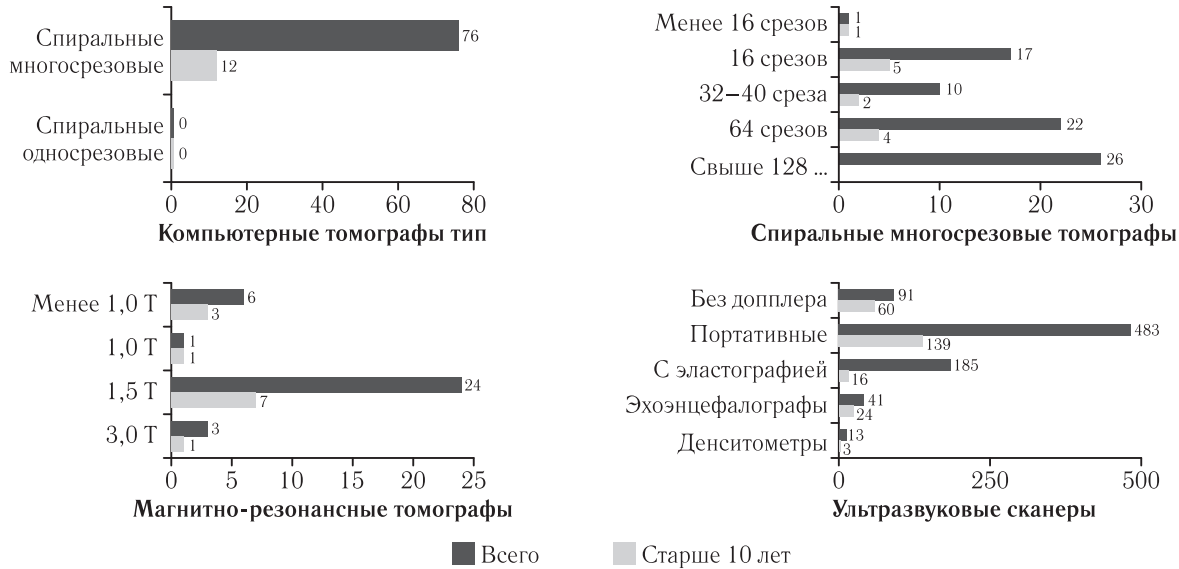


Рис. 10. Оснащение оборудованием для лучевой диагностики МО Санкт-Петербурга, подведомственных Комитету по здравоохранению, 2022

Fig. 10. Equipment for radiation diagnostics of the Ministry of Health of St. Petersburg, subordinated to the Health Committee, 2022

Так, среди общего числа КТ аппаратов (76 ед.) до 30% составляют 64-срезовые томографы и 34% — свыше 128-срезовые аппараты. Аналогичная ситуация складывается и в области МРТ, где томографы

Среди УЗ-сканеров 483 или 24% являются портативными (2021 — 424) и 1463 — стационарными (2021 — 1396). В 2022 г. число УЗ-аппаратов увеличилось на 126 единиц, или на 7%.

Увеличение числа аппаратов КТ закономерно повлекло за собой увеличение числа исследований, чему также способствовала пандемия новой корона-вирусной инфекции. Так, с 2018 по 2022 г. число исследований КТ увеличилось почти в 2 раза: 2018 — 396 657, 2022 — 651 055. Исследования же органов грудной клетки выросли в 3,0 раза с 75 657 в 2018 до 224 476 в 2022 г. и составили 34% от общего числа исследований КТ. В 2021 г. исследо- вания КТ области груди составляли 50% от общего числа исследований. Однако в 2022 г. число исследо- ваний КТ области груди уже снизилось по сравнению с 2021 г. на 30%, при этом в 2,5 раза снизилось и число исследований при COVID-19 (рис. 11).

Произошедшие за последние годы изменения в технологической сфере и возникновение пандемии COVID-19 привели к ускоренному росту числа исследований и изменению их структуры. Вместе с тем сохраняется значительный кадровый дефицит, особенно в направлениях ультразвуковой диагно- стики, рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения, в радиологии, что замедляет эффектив- ное использование высокотехнологичного оборудо- вания и тормозит рост числа сложных дорогостоя- щих диагностических исследований.

Сегодня актуальным становится совершенствова- ние организации диагностических исследований и функционирования диагностических подразделе-

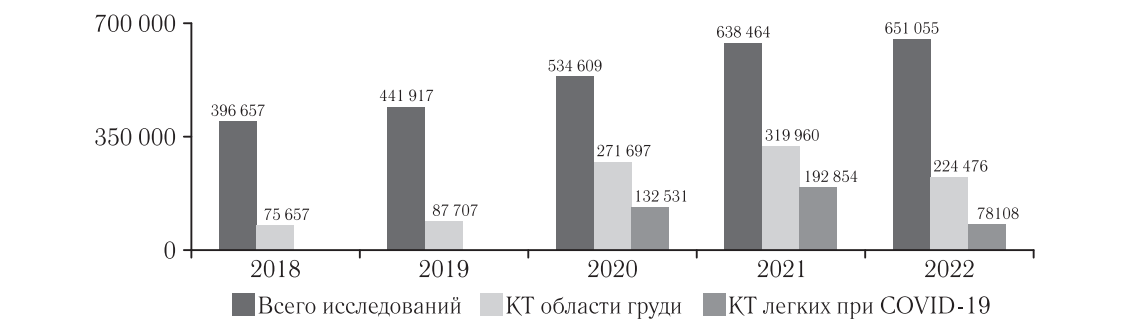


Рис. 11. Динамика КТ-исследований органов грудной клетки, Санкт-Петербург, 2018–2022
Fig. 11. Dynamics of CT examinations of the chest organs, St. Petersburg, 2018–2022

При этом в 2022 г. лишь 24% КТ-исследований проводилось с внутривенным контрастированием (в 2018 — 22%, 2019 — 26%, в 2020 — 16%, в 2021 — 18%), тем не менее за последние пять лет прослеживается отчетливая тенденция к увеличе- нию этого показателя (рис. 12).

ний, в том числе с применением дистанционного кон- сультирования и телемедицинских технологий, внед- рение современных стандартов проведения лучевых исследований, алгоритмов автоматической обраб- отки изображений (искусственный интеллект) и также переход к «цифровому здравоохранению» (табл. 9).

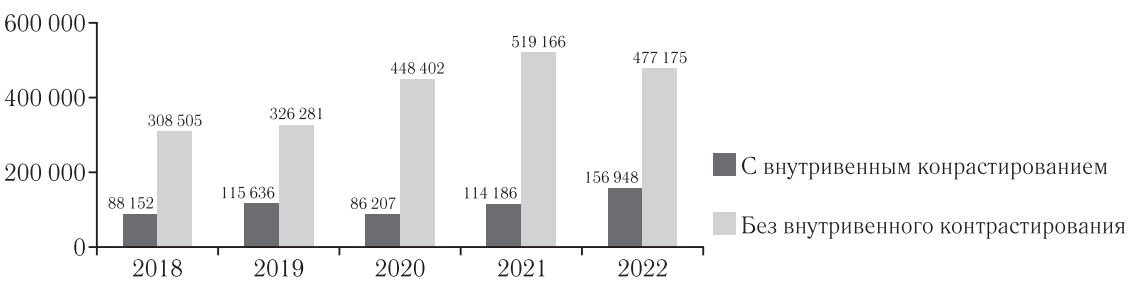


Рис. 12. Динамика КТ-исследований в МО Санкт-Петербурга, подведомственных Комитету по здравоохранению, 2018–2022
Fig. 12. Dynamics of CT studies in the Ministry of Health of St. Petersburg, subordinated to the Health Committee, 2018–2022

Цифровые информационные технологии. Санкт-Петербург, 2020–2022

Таблица 9

Table 9

Digital information technologies. St. Petersburg, 2020–2022

Название	2020	2021	2022
Радиологическая информационная сеть (RIS)	42	58	36*
Система архивирования и передачи данных о пациенте (PACS)	403	590	701
Подключено маммографов к ЦАМИ (2018 г. — 43)	81	81	81

* В 2020–2021 годах в качестве RIS медицинскими организациями были учтены иные информационные системы.

* In 2020–2021, other information systems were taken into account by medical organizations as RIS.

Фактором, замедляющим развитие и внедрение цифровых информационных технологий, следует признать отсутствие единого централизованного

подхода в Санкт-Петербурге, позволяющего сформировать общую для всех идеологию, добиться унификации и стандартизации решений.

Поступила/Received: 15.05.2023.

Принята к печати/Accepted: 29.05.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

Сведения об авторах:

Козлова Ольга Валерьевна — начальник сектора «Городской организационно-методический центр рентгенологии и радиологии» Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр»; 198095, Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 30; e-mail: KozlovaO@spbmiac.ru;

Трофимова Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; e-mail: TTrofimova@groupmnc.ru; ORCID 0000–0003–4871–2341.

Information about authors:

Olga V. Kozlova — Head of the sector «City Organizational and Methodological Center of Radiology and Radiology» of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Medical Information and Analytical Center»; 198095, St. Petersburg, Shkapina str., 30, e-mail: KozlovaO@spbmiac.ru;

Tatyana N. Trofimova — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the Neuroimaging Laboratory, Federal State Budgetary Institution of Science «N. P. Bekhtereva Human Brain Institute» of the Russian Academy of Sciences; 197376, St. Petersburg, Akademika Pavlova str., 9; e-mail: TTrofimova@groupmnc.ru; ORCID 0000–0003–4871–2341.

Вклад авторов: все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *Т. Н. Трофимова*; сбор и математический анализ данных — *О. В. Козлова*; подготовка рукописи — *О. В. Козлова, Т. Н. Трофимова*.

Authors' contributions: All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution aided in the concept and plan of the study — *TNT*; provided collection and mathematical analysis of data — *OVK*; preparation of the manuscript — *OVK, TNT*.



**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ.
МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР
«ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА»
приглашает принять участие в образовательных программах**

Руководитель центра член-корреспондент РАН, лауреат Премии правительства РФ в области образования, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике СЗФО и Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, вице-президент СПРО, главный редактор научно-практического журнала СПРО «Лучевая диагностика и терапия», профессор Т. Н. Трофимова.

Занятия проводятся по адресу: ул. акад. И. П. Павлова, дом 9, на базе ИМЧ им. Н. П. Бехтерева РАН.

Подробную информацию можно получить на сайте медицинского факультета СПбГУ <http://dop.spbu.ru/meditsina>,

ВКонтакте «НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» https://vk.com/ld_and_ym.

Телефон: 8 (905) 288-02-17, e-mail: ld_and_ym@mail.ru

Название программы	Цикл	Часы	Сроки проведения	Форма обучения
Абдоминальное ультразвуковое исследование в хирургической практике	НМО	36	04.09–08.09.2023	очно
Ультразвуковая диагностика (профессиональная переподготовка)	ПП	504	18.09–11.12.2023	очно
КТ и МРТ органов брюшной полости и малого таза от скрининга до дифференциальной диагностики	ТУ	72	25.10–10.11.2023	очно с ИКТ
Рентгенология (рентгенодиагностика, КТ, МРТ, ПЭТ)	ТУ	152	13.11–06.12.2023	очно с ИКТ
Лучевая диагностика в онкологии: RADS	ТУ	72	20.11–30.11.2023	очно с ИКТ
Современная доплерография сердца и крупных сосудов	НМО	36	04.12–15.12.2023	очно
Лучевая диагностика: от синдрома к диагнозу. Кольцевидная тень (полость) в легком	ТУ	18	06.12–08.12.2023	очно
Ультразвуковое исследование суставов	НМО	36	По мере комплектования групп	очно
Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии	ТУ	74	По мере комплектования групп	очно
Ультразвуковая диагностика	ТУ	144	По мере комплектования групп	очно
Нейрорадиология (КТ и МРТ в неврологии)	ТУ	74	По мере комплектования групп	очно
Компьютерная и магнитно-резонансная томография в клинической практике	ТУ	72	По мере комплектования групп	очно с ИКТ
BI RADS: маммография, МРТ и УЗИ	НМО	36	По мере комплектования групп	очно
Лучевая диагностика травм и заболеваний опорно-двигательной системы	ТУ	74	По мере комплектования групп	очно с ИКТ
Компьютерная томография в диагностике округлых образований в легких: Lung-RADS	НМО	18	По мере комплектования групп	очно
КТ, МРТ, ПЭТ-КТ в нейроонкологии	НМО	36	По мере комплектования групп	очно

ЮБИЛЕЙ / ANNIVERSARY

МИХАИЛ СОЛОМОНОВИЧ КАМЕНЕЦКИЙ — 90 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

MIKHAIL SOLOMONOVICH KAMENETSKY — 90 YEARS SINCE HIS BIRTH

28 июня исполняется 90 лет со дня рождения заслуженного работника народного образования Украины, доктора медицинских наук, профессора Михаила Соломоновича Каменецкого — основателя донецкой научной школы лучевой диагностики.



Михаил Соломонович родился в 1933 г. в семье врача — будущего профессора, заведующего кафедрой терапии, и балерины. После завершения с золотой медалью учебы в школе он поступил в Киевский государственный медицинский институт, по окончании которого с отличием работал врачом-рентгенологом в Донецке. Уже в те годы, став одним из лучших рентгенодиагностов области, он начал активно заниматься научными исследованиями и в 1965 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Состояние функции внешнего дыхания у больных деструктивным туберкулезом до и после радикальной операции». В это время у него появились первые ученики. В 1967 г. Михаил Соломонович стал ассистентом, а в 1975 г. — доцентом кафедры рентгенологии (в последующем — лучевой диагностики и лучевой терапии) Донецкого государственного медицинского института (в последующем — университета) им. М. Горького. С 1987 по 2000 г. он заведовал этой кафедрой. В 1989 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Рентгенологическая диагностика изменений легких и сердца у больных гломерулонефритом».

Профессор М. С. Каменецкий — один из основателей функционального направления в отечественной лучевой диагностике, что нашло отражение как

в его собственных трудах, так и в работах его учеников. Он уделял значительное внимание вопросам ранней лучевой диагностики заболеваний легких и сердца, особенно левожелудочковой недостаточности, отека легких различного генеза, профессиональной патологии шахтеров, диффузных заболеваний соединительной ткани и др. Результаты проведенных научных исследований были неоднократно доложены им на конференциях и конгрессах в СССР, России, на Украине, на европейских, североамериканских и других международных конгрессах радиологов. Михаил Соломонович — автор свыше 670 публикаций, в том числе 27 монографий, 4 учебников, 30 учебных пособий и 8 изобретений. Под его руководством подготовлены 3 докторские и 13 кандидатских диссертаций.

Одновременно с научной работой Михаил Соломонович активно занимался диагностической деятельностью, ежегодно консультируя сотни пациентов и делаясь своими знаниями и опытом с коллегами и учениками.

На протяжении многих лет он возглавлял Донецкое региональное отделение Ассоциации радиологов Украины, был членом Исполкома Ассоциации радиологов Украины, членом редколлегии трех медицинских журналов.

Наряду с лучевой диагностикой профессор М. С. Каменецкий активно занимался проблемами педагогики. Он один из авторов принципиально новой, оригинальной системы обучения в высшем учебном заведении, ориентированной на достижение конечной цели — освоение студентами профессиональной деятельности. Эта система реализована и успешно функционирует в Донецком государственном медицинском университете им. М. Горького, а также внедрена в ряде других отечественных вузов.

По инициативе профессора М. С. Каменецкого осуществлено глубокое реформирование системы преподавания рентгенологии и радиологии. Впервые в медицинских вузах СССР им были созданы курсы лучевой диагностики и лучевой терапии, методологии диагноза, лучевой анатомии. Созданные под его руководством компьютерные программы по лучевой диагностике демонстрировались на различных мероприятиях, в том числе на международной выставке информационных технологий в г. Ганновере (Германия), программа «Лучевая анатомия человека» вышла в Австрии, Германии, Швейцарии.

В 1973 г. в Донецком медицинском институте им. М. Горького по инициативе профессора М. С. Каме-нецкого впервые в вузах СССР был организован учебно-методический кабинет. В 1994 г. по приказу министра здравоохранения Украины он возглавил отрасле-вую научно-методическую лабораторию по вопросам додипломной подготовки врачей. Он был одним из раз-работчиков государственных стандартов медицинского образования и одним из организаторов внедрения лицензионных тестовых экзаменов для студентов и выпускников медицинских вузов.

После выхода на пенсию Михаил Соломонович продолжает активно сотрудничать с коллективом род-ной кафедры. За 20 лет он со своими учениками под-готовил 8 монографий, 4 учебника с грифами МОН Украины и МОН Донецкой Народной Республики, 9 учебных пособий, свыше 40 статей, 8 книг по педаго-гике (6 из них изданы в Москве Исследовательским

центром проблем качества подготовки специалистов МОН Российской Федерации).

Несмотря на интенсивную работу, Михаил Соломонович всегда был и остается человеком, любящим людей и жизнь. Он увлекался туризмом, прекрасно знает художественную литературу, живо-пись, музыку. Основным его хобби является поэзия. Михаил Соломонович — автор 7 небольших поэти-ческих сборников, на его стихи написано 15 песен.

Талант ученого, врача и педагога, доброе отноше-ние к людям снискали Михаилу Соломоновичу глу-бокое уважение учеников, коллег, пациентов, сту-дентов.

Свое 90-летие Михаил Соломонович встречает полным сил, энергии и желания продолжать свою многогранную деятельность.

Искренне поздравляем его с юбилеем и желаем ему крепкого здоровья, долголетия и новых свершений!

*Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии
Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького,
Донецкое общество рентгенологов,
редакция журнала «Лучевая диагностика и терапия»*

Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов.

Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Лучевая диагностика и терапия

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-73712 от 05 октября 2018 г.

Корректор: Т. В. Руксина

Верстка: К. К. Ершов