



ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ
И ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ

ISSN 2712-8490 (Print)
ISSN 2712-8962 (Online)

DIGITAL DIAGNOSTICS

Рецензируемый научный медицинский журнал

2 Том | Volume 3 Выпуск | Issue



2021



ECO • VECTOR

<https://jdigitaldiagnostics.com/>

УЧРЕДИТЕЛИ

- ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ»
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулочек, д. 3, литера А, помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 495 308 83 89

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Елена Андреевна Филиппова

Email: ddjournal@eco-vector.com

Тел: +7 (965) 012 70 72

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет:

www.journals.eco-vector.com/

www.akc.ru

www.pressa-rf.ru

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал распространяется бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

Оригинал-макет

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*

Корректор: *М.Н. Шошина*

Верстка: *Ф.А. Игнащенко*

Обложка: *И.С. Феофанова*

Сдано в набор 06.10.2021.

Подписано в печать 05.10.2021.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Печ. л. 24. Усл. печ. л. 22,32.

Уч.-изд. л. 13,09. Тираж 5000 экз. Заказ № 210070

Отпечатано в ООО «Полиграфист и издатель»
г. Москва, ул. Веерная, д. 22, корп. 3, кв. 48

© ООО «Эко-Вектор», 2021

ISSN 2712-8490 (Print)

ISSN 2712-8962 (Online)

Digital Diagnostics

Том 2 | Выпуск 3 | 2021

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Синицын Валентин Евгеньевич, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5649-2193

Заместитель главного редактора

Морозов Сергей Павлович, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6545-6170

Научный редактор

Березовская Татьяна Павловна, д.м.н., профессор (Обнинск, Россия)

ORCID: 0000-0002-3549-4499

Редакционная коллегия

Андрейченко А.Е., к.ф.-м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6359-0763

Berlin L., профессор (Иллинойс, США)

ORCID: 0000-0002-0717-0307

Беляев М.Г., к.ф.-м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-9906-6453

Bisdas S., MBBS, MD, PhD (Лондон, Великобритания)

ORCID: 0000-0001-9930-5549

Гомболевский В.А., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1816-1315

Frija G., профессор (Париж, Франция)

ORCID: 0000-0003-0415-0586

Guglielmi G., MD, профессор (Фоджа, Италия)

ORCID: 0000-0002-4325-8330

Holodny A., д.м.н. (Нью-Йорк, США)

ORCID: 0000-0002-1159-2705

Li H., MD, профессор (Пекин, КНР)

Кульберг Н.С., к.ф.-м.н., (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-7046-7157

Mannelli L., MD (Нью-Йорк, США)

ORCID: 0000-0002-9102-4176

Мокиенко О.А., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-7826-5135

Neri E., д.м.н. (Пиза, Италия)

ORCID: 0000-0001-7950-4559

Van Ooijen P., к.м.н. (Гронинген, Нидерланды)

ORCID: 0000-0002-8995-1210

Oudkerk M., профессор (Гронинген, Нидерланды)

ORCID: 0000-0003-2800-4110

Ros P.R., MD, MPH, PhD, профессор (Нью-Йорк, США)

ORCID: 0000-0003-3974-0797

Rovira A., профессор (Барселона, Испания)

ORCID: 0000-0002-2132-6750

Решетников Р.В., к.ф.-м.н., (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-9661-0254

Румянцев П.О., д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-7721-634X

Редакционный совет

Аншелес А.А., д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-2675-3276

Арутюнов Г.П., д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-6645-2515

Белевский А.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6050-724X

Васильева Е.Ю., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-4111-0874

Гехт А.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-1170-6127

Кобякова О.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-0098-1403

Кремнева Е.И., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-9396-6063

Петриков С.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3292-8789

Проценко Д.Н., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5166-3280

Хатьков И.Е., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-4088-8118

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/DD/>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



FOUNDERS

- Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, 191186, Saint Petersburg Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89

EDITORIAL

Executive editor

Elena A. Philippova

Email: ddjournal@eco-vector.com

Phone: +7(965)0127072

SUBSCRIPTION

For print version:

www.journals.eco-vector.com/

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory for all published articles

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

TYPESET

complete in Eco-Vector

Copyeditor: *M.N. Shoshina*

Proofreader: *M.N. Shoshina*

Layout editor: *Ph. Ignashchenko*

Cover: *I. Feofanova*

ISSN 2712-8490 (Print)

ISSN 2712-8962 (Online)

Digital Diagnostics

Volume 2 | Issue 3 | 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Valentin E. Sinitsyn, MD, Dr.Sci. (Med), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-5649-2193

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sergey P. Morozov, MD, Dr.Sci. (Med), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6545-6170

SCIENTIFIC EDITOR

Tatiana P. Berezovskaya MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Obninsk, Russia)

ORCID: 0000-0002-3549-4499

EDITORIAL BOARD

A.E. Andreychenko, PhD (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6359-0763

L. Berlin, Professor (Illinois, United States)

ORCID: 0000-0002-0717-0307

M.G. Belyaev, Cand.Sci. (Phys-Math), Assistant

Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-9906-6453

S. Bisdas, MBBS, MD, PhD (London, United Kingdom)

ORCID: 0000-0001-9930-5549

V.A. Gomboleviskiy, MD, Dr.Sci. (Med) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-1816-1315

G. Frija, Professor (Paris, France)

ORCID: 0000-0003-0415-0586

G. Guglielmi, MD, Professor (Foggia, Italy)

ORCID: 0000-0002-4325-8330

A. Holodny, MD (New-York, United States)

ORCID: 0000-0002-1159-2705

H. Li, MD, Professor (Beijing, China)

N.S. Kul'berg, Cand.Sci. (Phys-Math) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-7046-7157

L. Mannelli, MD (New-York, United States)

ORCID: 0000-0002-9102-4176

O.A. Mokienko, MD, Cand.Sci. (Med) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-7826-5135

E. Neri, MD, Associate Professor (Pisa, Italy)

ORCID: 0000-0001-7950-4559

P. van Ooijen, PhD, Assoc. Professor (Groningen, Netherlands)

ORCID: 0000-0002-8995-1210

M. Oudkerk, Professor (Groningen, Netherlands)

ORCID: 0000-0003-2800-4110

P.R. Ros, MD, MPH, PhD, Professor (New-York, United States)

ORCID: 0000-0003-3974-0797

A. Rovira, Professor (Barcelona, Spain)

ORCID: 0000-0002-2132-6750

R.V. Reshetnikov, Cand.Sci. (Phys-Math) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-9661-0254

P.O. Rummyantsev, MD, Dr.Sci. (Med) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-7721-634X

EDITORIAL COUNCIL

A.A. Ansheles, MD, Dr.Sci. (Med)

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-2675-3276

G.P. Arutyunov, MD, Dr.Sci. (Med)

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-6645-2515

A.S. Belevskiy, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6050-724X

E.Y. Vasilieva, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-4111-0874

A.B. Gekht, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-1170-6127

O.S. Kobyakova, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-0098-1403

E.I. Kremneva, MD, Cand.Sci. (Med)

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-9396-6063

S.S. Petrikov, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-3292-8789

D.N. Protzenko, MD, Cand.Sci. (Med)

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-5166-3280

I.E. Khatkov, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-4088-8118

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/DD/>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>В.Ю. Таскина, А.Е. Демкина, Т.М. Газашвили, А.С. Шкода, А.В. Владзимирский, С.П. Морозов</i> Электрокардиографические феномены при COVID-19: анализ теле-ЭКГ-исследований IT-центра ЭКГ г. Москвы.	235
<i>А.Ф. Алиев, Н.Д. Кудрявцев, А.В. Петряйкин, З.Р. Артюкова, А.С. Шкода, С.П. Морозов</i> Оценка диаметра лёгочной артерии при различной степени тяжести течения COVID-19 (по данным бесконтрастной компьютерной томографии лёгких)	249
<i>Д.В. Леонов, Р.В. Решетников, Н.С. Кульберг, А.А. Насибуллина, А.И. Громов</i> Наблюдения доплеровского мерцающего артефакта: база данных радиочастотных ультразвуковых сигналов.	261

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОТЧЁТЫ

<i>А.В. Ширшин, И.С. Железняк, В.Н. Малаховский, С.В. Кушнарёв, Н.С. Горина</i> Оценка геометрических отклонений, возникающих при воспроизведении трёхмерных моделей средствами аддитивного производства, по данным компьютерной томографии.	277
---	-----

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

<i>В.О. Рипп, Т.П. Березовская, С.А. Иванов</i> Объективные критерии МРТ-оценки эффективности лечения метастазов в кости у больных раком предстательной железы и раком молочной железы: систематический обзор и метаанализ.	289
<i>Ю.А. Васильев, О.Ю. Панина, Е.А. Грик, Е.С. Ахмад, Ю.Н. Васильева</i> Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении злокачественных лёгочных узлов: систематический обзор и метаанализ	301

ОБЗОРЫ

<i>J.F. Cohen, D.A. Korevaar, D.G. Altman, D.E. Bruns, C.A. Gatsonis, L. Hooft, L. Irwig, D. Levine, J.B. Reitsma, H.C.W. de Vet, P.M.M. Bossuyt</i> Рекомендации по составлению отчётов о диагностических исследованиях (STARD 2015): разъяснения и уточнения	313
<i>В.С. Петровичев, М.В. Неклюдова, В.Е. Сеницын, И.Г. Никитин</i> Двухэнергетическая компьютерная томография рака головы и шеи.	343
<i>Д.Е. Шарова, В.В. Зинченко, Е.С. Ахмад, О.А. Мокиенко, А.В. Владзимирский, С.П. Морозов</i> К вопросу об этических аспектах внедрения систем искусственного интеллекта в здравоохранении	356
<i>П.О. Румянцев, А.А. Бубнов, М.В. Дегтярев, К.Ю. Слащук, С.М. Захарова, Д.Ю. Агibalов, В.Ю. Тимошенко</i> Современные технологии визуализации и термоабляции очагов гиперпаратиреоза	369
<i>M.B.J. Syed, A.J. Fletcher, R.O. Forsythe, J. Kaczynski, D.E. Newby, M.R. Dweck, E.J.R. van Beek</i> Новые методы визуализации атеросклероза	386

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

<i>П.О. Румянцев</i> Радиотераностика приходит на помощь	410
---	-----

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

- Varvara Y. Taskina, Alexandra E. Demkina, Tamara M. Gazashvili, Andrey S. Shkoda, Anton V. Vladzemyrskyy, Sergey P. Morozov*
Electrocardiographic findings in COVID-19: analysis of tele-ECGs in Moscow ECG IT Center. 235
- Alexander F. Aliev, Nikita D. Kudryavtsev, Alexey V. Petraikin, Zlata R. Artyukova, Andrey S. Shkoda, Sergey P. Morozov*
Changing of pulmonary artery diameter in accordance with severity of COVID-19 (assessment based on non-contrast computer tomography) 249
- Denis V. Leonov, Roman V. Reshetnikov, Nikolay S. Kulberg, Anastasia A. Nasibullina, Alexandr I. Gromov*
Doppler twinkling artifact observations: an open-access database of raw ultrasonic signals 261

TECHNICAL REPORTS

- Aleksandr V. Shirshin, Igor S. Zheleznyak, Vladimir N. Malakhovsky, Sergey V. Kushnarev, Nataliya S. Gorina*
Evaluation of geometric deviations in rapid prototyped three-dimensional models created from computed tomography data 277

SYSTEMATIC REVIEWS

- Vladislav O. Ripp, Tatiana P. Berezovskaya, Sergey A. Ivanov*
Objective criteria for MRI evaluation of the effectiveness of treatment of bone metastases in patients with prostate cancer and breast cancer: systematic review and meta-analysis. 289
- Yuriy A. Vasilev, Olga Yu. Panina, Evgeniia A. Grik, Kate A. Akhmad, Yulia N. Vasileva*
Role of chest MRI for the diagnosis of malignant pulmonary nodules: a systematic review and a meta-analysis 301

REVIEWS

- Jérémie F. Cohen, Daniël A. Korevaar, Douglas G. Altman, David E. Bruns, Constantine A. Gatsonis, Lotty Hooft, Les Irwig, Deborah Levine, Johannes B. Reitsma, Henrica C.W. de Vet, Patrick M. M. Bossuyt*
STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. Translation to Russian 313
- Victor S. Petrovichev, Marina V. Neklyudova, Valentin E. Sinitsyn, Igor G. Nikitin*
Dual-energy computed tomography for head and neck cancer. 343
- Daria S. Sharova, Viktoria V. Zinchenko, Ekaterina S. Akhmad, Olesia A. Mokienko, Anton V. Vladzemyrskyy, Sergey P. Morozov*
On the issue of ethical aspects of the artificial intelligence systems implementation in healthcare 356
- Pavel O. Rumyantsev, Aleksandr A. Bubnov, Mikhail V. Degtyarev, Konstantin Yu. Slashchuk, Svetlana M. Zakharova, Dmitry Yu. Agibalov, Viktor Yu. Timoshenko*
Methods of medical visualization and thermal ablation as a new approach to treatment of hyperparathyroidism 369
- Maaz B.J. Syed, Alexander J. Fletcher, Rachael O. Forsythe, Jakub Kaczynski, David E. Newby, Marc R. Dweck, Edwin J.R. van Beek*
Emerging techniques in atherosclerosis imaging. 386

EDITORIALS

- Pavel O. Rumyantsev*
Radiotheranostics is here to help 410

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71885>

Электрокардиографические феномены при COVID-19: анализ теле-ЭКГ-исследований IT-центра ЭКГ г. Москвы

В.Ю. Таскина¹, А.Е. Демкина¹, Т.М. Газашвили², А.С. Шкода², А.В. Владзимирский^{1,3}, С.П. Морозов¹

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. При новой коронавирусной инфекции (COVID-19) наряду с доминирующим поражением органов дыхания в патологический процесс вовлекается сердечно-сосудистая система. Однако в доступной литературе аналитические оценки электрокардиографических (ЭКГ) феноменов опираются лишь на результаты исследований небольших выборок и описания единичных клинических случаев, что определяет актуальность проведения более масштабных исследований для уточнения характера и распространённости ЭКГ-изменений у лиц с подтверждённой коронавирусной инфекцией.

Цель — структуризация изменений ЭКГ у пациентов с COVID-19, представляющих неселективную популяцию жителей г. Москвы.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ электрокардиографических исследований, выполненных у 42 799 пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19 в период с 10.03.2020 по 10.03.2021. Все включённые в исследование лица проходили стационарное лечение в клинических больницах г. Москвы, подключённых к IT-центру ЭКГ. Регистрация ЭКГ производилась в 12 стандартных отведениях, после чего путём интернет-соединения информация передавалась на сервер IT-центра ЭКГ с целью формулировки соответствующих заключений.

Результаты. Изменения ЭКГ обнаружены у 54% пациентов. Наиболее частыми аритмиями были наджелудочковая экстрасистолия и фибрилляция предсердий — у 12,6 и 12,0% пациентов соответственно. Признаки перегрузки правых отделов сердца выявлены у 12,5% больных, из них в 1,13% случаев — ЭКГ-паттерн тромбоэмболии лёгочной артерии. Инфарктоподобные изменения на ЭКГ имели место у 4,5% субъектов, в том числе 3 случая паттерна Бругада. Частота встречаемости изменений ST-T составила 2,2% от числа всех исследований. ЭКГ с удлинённым интервалом QT и QTc зарегистрирована у 540 (1,26%) пациентов. Отмечены единичные случаи фибрилляции желудочков, синдрома Фредерика и АВ-блокады различной степени.

Заключение. На основе проведённого анализа получено представление о частоте встречаемости электрокардиографических феноменов у больных COVID-19. Подтверждена высокая инцидентность фибрилляции предсердий — фактора риска тромбоэмболических осложнений. Одновременно установлена значительная распространённость ЭКГ-паттернов перегрузки правых отделов сердца, часть из которых ассоциирована с тромбоэмболией лёгочной артерии. Другие наблюдаемые изменения ЭКГ характеризовались значительно меньшей распространённостью, что, однако, не снижает их клинического значения. Собранный материал в перспективе может служить оптимизации тактики ведения пациентов при коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: электрокардиография; COVID-19; сердечно-сосудистые заболевания; аритмии; миокардит; тромбоэмболия лёгочной артерии; ТЭЛА; теле-ЭКГ.

Как цитировать

Таскина В.Ю., Демкина А.Е., Газашвили Т.М., Шкода А.С., Владзимирский А.В., Морозов С.П. Электрокардиографические феномены при COVID-19: анализ теле-ЭКГ-исследований IT-центра ЭКГ г. Москвы // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 3. С. 235–248. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71885>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71885>

Electrocardiographic findings in COVID-19: analysis of tele-ECGs in Moscow ECG IT Center

Varvara Y. Taskina¹, Alexandra E. Demkina¹, Tamara M. Gazashvili², Andrey S. Shkoda², Anton V. Vladzimirsky^{1, 3}, Sergey P. Morozov¹

¹ Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² L.A. Vorokhobov Municipal Clinical Hospital No 67 of the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Coronavirus disease (COVID-19) affects the cardiovascular system and the primary damage to the respiratory system involved in the pathological process. However, in the available literature, the electrocardiography (ECG) analyses are based only on small-sample studies and case reports, which determine the relevance of larger-scale studies to clarify the nature and prevalence of ECG abnormalities in subjects with confirmed coronavirus infection.

AIM: To determine the distribution of ECG changes in COVID-19 patients representing a non-selective population of Moscow residents.

MATERIALS AND METHODS: We performed a retrospective analysis of ECGs from 42,799 patients from March 10, 2020 to March 10, 2021 with a verified diagnosis of COVID-19 was performed. The study included patients admitted to Moscow clinical hospitals connected to the ECG IT Center. A standard 12-lead ECG was obtained and transmitted via an Internet connection to the server of the ECG IT Center, where the ECG interpretation was performed.

RESULTS: ECG changes were detected in 54% of patients. The most common cardiac arrhythmias were supraventricular extrasystole (12.6%) and atrial fibrillation (12.0%) reported in patients. Signs of the overloaded right heart were detected in 12.5% of cases, of which the ECG pattern of pulmonary embolism was confirmed in 485 patients (1.13%). Infarction ECG pattern was observed in 4.5% of patients, among which 3 cases of Brugada ECG pattern were reported. The incidence of ST-T changes was 2.2% of all study patients. Prolonged QT and QTc intervals were recorded in 540 patients (1.26%). In addition, individual cases of ventricular fibrillation, Frederick syndrome, and atrioventricular block of various degrees were reported.

CONCLUSION: The distribution of incidence of ECG changes in COVID-19 was shown based on the data obtained. The high incidence of atrial fibrillation, which is a risk factor for thromboembolic complications, was confirmed. Moreover, a significant prevalence of ECG patterns of overloaded right heart was shown, some are associated with pulmonary embolism. Other reported ECG changes were characterized by a significantly lower prevalence, which does not reduce their clinical significance. The data obtained may be used to improve COVID-19 patient management strategy in the future.

Keywords: electrocardiography, COVID-19; cardiovascular diseases; arrhythmias; myocarditis; pulmonary embolism; tele-ECG.

To cite this article

Taskina VY, Demkina AE, Gazashvili TM, Shkoda AS, Vladzimirsky AV, Morozov SP. Electrocardiographic findings in COVID-19: analysis of tele-ECGs in Moscow ECG IT Center. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):235–248. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71885>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71885>

Covid-19的心电图现象：莫斯科IT中心电视心电图研究的分析

Varvara Y. Taskina¹, Alexandra E. Demkina¹, Tamara M. Gazashvili², Andrey S. Shkoda², Anton V. Vladzimirsky^{1,3}, Sergey P. Morozov¹

¹ Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² L.A. Vorokhobov Municipal Clinical Hospital No 67 of the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

简评

论证通过新的冠状病毒感染（Covid-19），随着病理过程中呼吸器官的主要损伤，涉及一种心血管系统。然而，在可用文献中，心电图（ECG）现象的分析估计是基于对小样本的研究结果和单一临床病例的描述，这决定了开展更多大规模研究以澄清性质和患病率的相关性ECG改变冠状病毒感染的人。

目标是构建Covid-19患者ECG的变化，代表莫斯科居民的非选择性人口。

材料与方法心电图研究的回顾性分析，42,799名患者在10.03.2020至10.03.2021期间验证了Covid-19验证诊断。所有包括在研究人员中的所有人都在莫斯科的临床医院通过住院治疗，连接到ECG IT中心。12根标准导联上进行ECG登记，然后，通过互联网连接，将信息传输到ECG IT中心服务器，以形成相关结论。

结果。54%的患者中检测到ECG变化。最常见的心律失常是心室外收缩和心房颤动，分别占12.6%和12.0%。12.5%的患者表现出右心室过载的迹象，其中1.13%的患者表现出肺动脉血栓栓塞的心电图模式。心电图梗死样改变发生在4.5%的受试者中，包括3例Brugada型。ST-T发生变化的发生频率为所有研究的数量的2.2%。带有细长QT和QTC间隔的ECG在540（1.26%）患者中注册。报告了不同程度的心室颤动，弗雷德里克综合征和AB阻滞的单位病例。

结论。基于分析，获得了Covid-19患者心电图现象的发生频率的思路。确认心房颤动的高发病率 - 血栓栓塞并发症的危险因素。与此同时，建立了右侧心脏部门过载的ECG模式的显著普遍性，其中一些与光动脉的血栓栓塞相关。其他观察到的ECG变化的特征在于显著较差的患病率，然而，这不会降低其临床意义。未来的收集材料可以是冠状病毒感染的患者管理策略的优化。

关键词：心电图；新冠肺炎；心血管疾病；心律失常；心肌炎；肺栓塞；tel；远程心电图。

引用本文

Taskina VY, Demkina AE, Gazashvili TM, Shkoda AS, Vladzimirsky AV, Morozov SP. Covid-19的心电图现象：莫斯科IT中心电视心电图研究的分析. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):235-248. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71885>

收到: 21.06.2021

接受: 21.09.2021

发布日期: 27.09.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Первый случай заражения новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, был зарегистрирован в декабре 2019 года в г. Ухане китайской провинции Хубэй. Заболевание получило название COVID-19. Дальнейшее распространение вируса стало молниеносным, и уже в марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19.

По сообщению Z. Wu и J.M. McGoogan [1], общий коэффициент летальности от подтвержденного COVID-19 составляет 2,3%, однако он значительно (на 5,6–10,5%) увеличивается среди лиц с сопутствующими заболеваниями и достигает 49% у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Клинические проявления заболевания разнообразны и варьируют от бессимптомной формы инфекции до полиорганной недостаточности, приводящей к смерти. Большинство сообщений сконцентрировано на поражении респираторного тракта, поскольку именно верхние дыхательные пути являются входными воротами инфекции, а вовлечение в патологический процесс лёгких является доминирующим клиническим проявлением COVID-19, включая острый респираторный дистресс-синдром. Однако у пациентов с новой коронавирусной инфекцией отмечается и развитие сердечно-сосудистых осложнений [2, 3], в генезе которых можно выделить три причинных фактора:

- наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе;
- повреждение миокарда инфекционным агентом;
- кардиотоксический эффект назначаемых для лечения COVID-19 лекарственных препаратов, которые могут оказывать сопутствующее влияние на проводящую систему сердца.

Сердечно-сосудистые осложнения при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) проявляются признаками ишемии, миокардита, возникновением паттерна Бругада, различными видами аритмий (в том числе фатальными), тромбоэмболическими осложнениями, а также удлинением интервала QT и QTc и его проаритмогенным значением [3–5]. Такое поражение миокарда чревато негативными исходами заболевания, пролонгированием периода реконвалесценции и отягощением прогноза [2, 6–9], поэтому крайне важно, чтобы клинический специалист обращал внимание и распознавал ЭКГ-изменения, свойственные COVID-19.

В мировой и отечественной литературе благодаря опубликованным результатам клинических исследований в небольших выборках и анализам единичных клинических случаев уже накоплены данные о различных видах ЭКГ-феноменов при коронавирусной инфекции [2, 4, 7, 8], однако пока не представлено систематизации изменений ЭКГ по частоте встречаемости на основе

более масштабных наблюдений, что является актуальным для определения тактики ведения пациентов и определения прогноза.

Цель исследования — структуризация изменений ЭКГ у пациентов с COVID-19, представляющих неселективную популяцию жителей г. Москвы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В обсервационное ретроспективное исследование включили 42 799 пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу новой коронавирусной инфекции в медицинских организациях г. Москвы в период с 10 марта 2020 года по 10 марта 2021 года. Использованы заключения ЭКГ-исследований, полученные из телемедицинской системы регистрации и дистанционного анализа ЭКГ (теле-ЭКГ система) компании «АТЕС МЕДИКА» (Россия). Заключения ЭКГ из теле-ЭКГ системы также поступали в Единую медицинскую информационно-аналитическую систему (ЕМИАС) г. Москвы.

Критерии соответствия

Критерии включения: лица в возрасте старше 18 лет с клинически и лабораторно верифицированным диагнозом новой коронавирусной инфекции, установленным в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации (на основании положительного результата ПЦР-диагностики и/или наличия критериев вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии).

Критерии исключения: возраст пациентов младше 18 лет; отсутствие данных заключения ЭКГ в теле-ЭКГ системе и/или электронной истории болезни.

Условия проведения

Пациенты находились на стационарном лечении в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», клинических отделениях, пульмонологическом центре и резервном госпитале ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы».

На базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы» был создан дистанционный центр электрокардиографии (IT-центр ЭКГ). В соответствии с методическими рекомендациями по централизации описаний электрокардиографических исследований в теле-ЭКГ системе IT-центра ЭКГ происходило аккумулирование всех электрокардиограмм, записанных в указанных выше лечебных учреждениях, с целью

дальнейшего их описания и передачи заключения в электронную историю болезни [10]. По данным С.П. Морозова и соавт. [11], такой подход к централизации аналитической обработки регистрируемых ЭКГ является адекватным и позволяет оптимизировать материальные и временные затраты, что приобретает особую актуальность в условиях повышенной нагрузки на систему здравоохранения в период пандемии COVID-19.

Продолжительность исследования

Настоящее ретроспективное исследование проведено в период с апреля по июнь 2021 года на основании данных ЭКГ-заключений больных коронавирусной инфекцией, проходивших стационарный этап лечения в течение года (с 10 марта 2020 года по 10 марта 2021 года).

Описание медицинского вмешательства

Регистрация ЭКГ производилась всем пациентам при поступлении в стационар, затем в зависимости от клинической ситуации, а также при наличии исходных изменений на ЭКГ каждые 3 дня.

Основной исход исследования

Основным исходом в данном исследовании являлось заключение электрокардиограммы, зарегистрированной у пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19, проходивших стационарное лечение в клинических отделениях и структурных подразделениях медицинских организаций, сотрудничающих с IT-центром ЭКГ. Оценивали следующие параметры ЭКГ.

- *Нарушения ритма и проводимости.* Градацию наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма проводили по общепринятым критериям. Длительность интервала QT рассчитывали автоматически в программе «АТЕС МЕДИКА» (Россия) с учётом дисперсии в 12 отведениях. При расчёте данных интервалов усреднённый комплекс QRST каждого отведения накладывали на каждое последующее. Интервал QT определяли между самой ранней точкой деполяризации желудочков и последней точкой окончания зубца Т. Проводили также коррекцию данных по частоте сердечных сокращений для получения значения интервала QTc по формуле Базетта. Пороговые значения скорректированного интервала QT (QTc) составляли 450 мс для мужчин и 460 мс для женщин.
- *Морфологические аномалии (изменения ST-T).* Сегмент ST измеряли от точки J через 60–80 мс. К критериям патологии ST-T были отнесены косонисходящая и/или горизонтальная депрессия сегмента ST $\geq 0,05$ мВ, а также элевация сегмента ST $\geq 0,10$ мВ в отведениях от конечностей и V_{5-6} и/или $>0,25$ мВ в V_{1-3} с максимумом в V_2 . К аномалиям зубца Т были отнесены изменения его формы и полярности

согласно общепринятым критериям. Вторичные изменения ST-T, вызванные преждевременным возбуждением желудочков, блокадой внутрижелудочковой проводимости и ритмом стимуляции желудочков, не учитывали.

- *Перегрузка и увеличение правых отделов сердца.* При оценке данных параметров опирались на стандартные критерии увеличения правого предсердия и правого желудочка, а также наличие маркера острого лёгочного сердца и тромбоэмболии лёгочной артерии, отражающихся на ЭКГ появлением паттерна $S_1Q_3T_3$, а также его сочетания с инверсией волны Т в правых грудных отведениях, преходящей блокадой правой ножки пучка Гиса, P-pulmonale, депрессией сегмента ST в левых грудных отведениях.

Анализ в подгруппах

Выборкой для данного исследования служила не-селективная популяция жителей г. Москвы, проходивших госпитальный этап лечения новой коронавирусной инфекции. Формирование выборки было произведено без учёта возрастных градаций, сопутствующей патологии, тяжести клинического состояния, данных лабораторных методов обследования и длительности пребывания в условиях стационара. Ретроспективно пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ЭКГ-синдромов.

Выделение дополнительных подгрупп не предусмотрено целью и задачами исследования.

Методы регистрации исходов

ЭКГ регистрировалась в 12 стандартных отведениях цифровыми электрокардиографами EASY ECG компании «АТЕС МЕДИКА» (Россия), оснащёнными модулями для дистанционной передачи данных, а также функцией автоматической расшифровки ЭКГ с измерениями основных параметров ЭКГ, таких как длительность зубцов и интервалов, вольтажных характеристик, и последующим формированием предварительного заключения. При подключении электрокардиографа к ноутбуку или планшету происходила визуализация зарегистрированных записей ЭКГ с показом автоматического анализа. Далее с использованием интернет-соединения зарегистрированная ЭКГ передавалась на сервер IT-центра ЭКГ, где уже врачи функциональной диагностики проводили проверку автоматического анализа ЭКГ, формулировали окончательное заключение. После этого заключение ЭКГ передавалось в электронную историю болезни пациента.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом Московского регионального отделения Российского общества радиологов и рентгенологов, протокол № 5/2021 от 20.05.2021.

Статистический анализ

В статистический анализ были включены данные всех субъектов исследования, разделённых на 2 подгруппы по признаку или отсутствию признака патологического феномена ЭКГ. Для каждой подгруппы приведена описательная статистика базовых характеристик с указанием следующих параметров: число непропущенных значений (N); минимальное значение (Min); максимальное значение (Max); арифметическое среднее (M); стандартное отклонение (SD); 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего; медиана (Me).

Сравнение данных между подгруппами проведено с помощью t-теста. Для межгруппового сравнения категориальных базовых характеристик применяли критерий хи-квадрат либо точный тест Фишера (если ожидаемая частота в какой-либо из ячеек была менее 5). Уровнем статистической значимости (p) было принято значение 0,05 (двустороннее). Все статистические параметры были рассчитаны с помощью программного обеспечения Stata 14.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В настоящее исследование включено 42 799 пациентов с клинически и лабораторно верифицированной новой коронавирусной инфекцией.

При первичном анализе заключений ЭКГ, зарегистрированных у данных субъектов, было отобрано 47 292 записи с диагностированным ЭКГ-феноменом либо с отсутствием такового. При последующей оценке из анализа данных были исключены снятые в динамике ЭКГ, по заключениям которых не было изменения предшествующего электрокардиографического диагноза

($n=3927$), также были исключены дублицированные записи пациентов ($n=563$) и заключения с неполными данными ($n=3$). Таким образом, исключение 4493 записей ЭКГ в результате анализа исходного материала позволило достичь количественного соответствия заключений ЭКГ пациентам, т.е. для каждого субъекта исследования было учтено одно из заключений с ведущим электрокардиографическим диагнозом. Количество зарегистрированных первичных ЭКГ-заключений составило 34 510, повторных — 8289.

В исследование были включены лица в возрасте от 23 до 98 лет. Средний возраст пациентов с отсутствием патологических изменений на ЭКГ составил $52,0 \pm 14,5$ года, а пациентов с наличием разного рода патологических ЭКГ-синдромов — $69,6 \pm 15,7$ года ($p < 0,0001$); табл. 1.

В исследовании преобладали пациенты женского пола (52%), статистически значимых различий между подгруппами по этому показателю не выявлено (табл. 2).

Основные результаты исследования

Патологические феномены ЭКГ были зарегистрированы у 54% ($n=23\,113$) субъектов исследования. Процентное соотношение ЭКГ-феноменов было рассчитано по общему количеству пациентов.

Наиболее частыми нарушениями ритма сердца и проводимости явились наджелудочковая экстрасистолия и фибрилляция предсердий, выявленные соответственно у 12,6 и 12,0% обследованных больных. Распространённость синусовой тахикардии составила 7,13%.

Признаки перегрузки правых отделов сердца зарегистрированы у 12,5% пациентов. На перегрузку правых отделов сердца указывали ЭКГ-признаки увеличения правого предсердия и желудочка, диастолического и систолического напряжения миокарда

Таблица 1. Описательная статистика возрастной структуры выборки

Параметр	Нормальная ЭКГ	Патологическая ЭКГ	Суммарно
N	19 686	23 113	42 799
Mean	52,0	69,6	61,7
SD	14,5	15,7	17,5
95% ДИ	(47,7; 56,4)	(65,4; 73,9)	(58,2; 65,2)
Min	23	30	23
Max	77	98	98
Med	55	71	62
P (t-test)	<0,0001		-

Таблица 2. Распределение обследованных субъектов по половому признаку

Пол	Нормальная ЭКГ	Патологическая ЭКГ	Суммарно	p-value
Женский	9626 (48,9%)	12 629 (54,6%)	22 255 (52,0%)	0,299
Мужской	10 060 (51,1%)	10 484 (45,4%)	20 544 (48,0%)	

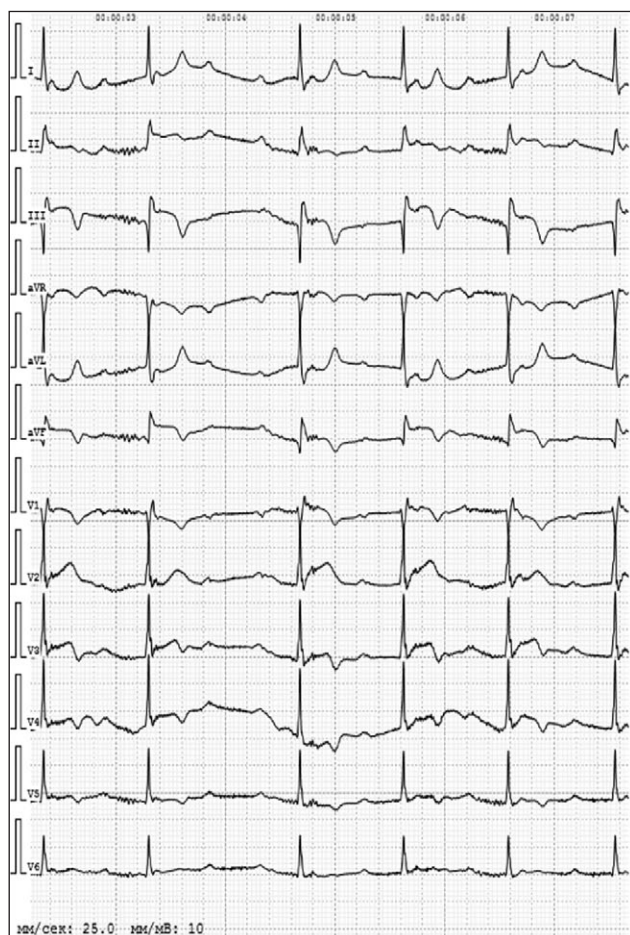


Рис. 1. ЭКГ-паттерн $S_1Q_{III}T_{III}$. Пациент, мужчина, 81 год. Диагноз: Коронавирусная инфекция COVID-19, отрицательная реакция теста полимеразной цепной реакции. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. По данным компьютерной томографии: поражение лёгочной ткани около 80%. По данным ЭКГ от 02.02.2021: АВ-блокада I степени, АВ-блокада II степени 2-го типа (2:1; 3:1), 61 уд./мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Тип $S_1Q_{III}T_{III}$, элевация ST, отрицательный T в II, III, aVF, V_1 – V_5 .

правого желудочка, лёгочной гипертензии, а также паттерны $S_1Q_{III}T_{III}$, свидетельствующие о развитии тромбоэмболии лёгочной артерии. В настоящем исследовании ЭКГ-паттерн тромбоэмболии лёгочной артерии был выявлен у 485 пациентов. Один из примеров ЭКГ-паттерна $S_1Q_{III}T_{III}$ представлен на рис. 1.

Инфарктоподобные изменения обнаружены у 4,5% больных, из них 3 случая паттерна Бругада (рис. 2).

В 0,5% случаев выявлены признаки острой ишемии миокарда. Частота встречаемости острых тканевых нарушений, проявляемых на ЭКГ изменениями ST-T, составила 2,2%. На рис. 3 представлен случай возникновения изменений сегмента ST и зубца T.

ЭКГ с удлинённым интервалом QT и QTc встретились у 540 пациентов, что составило 1,26% от числа всех обследованных субъектов. Все эти лица получали терапию азитромицином и гидроксихлорохином.

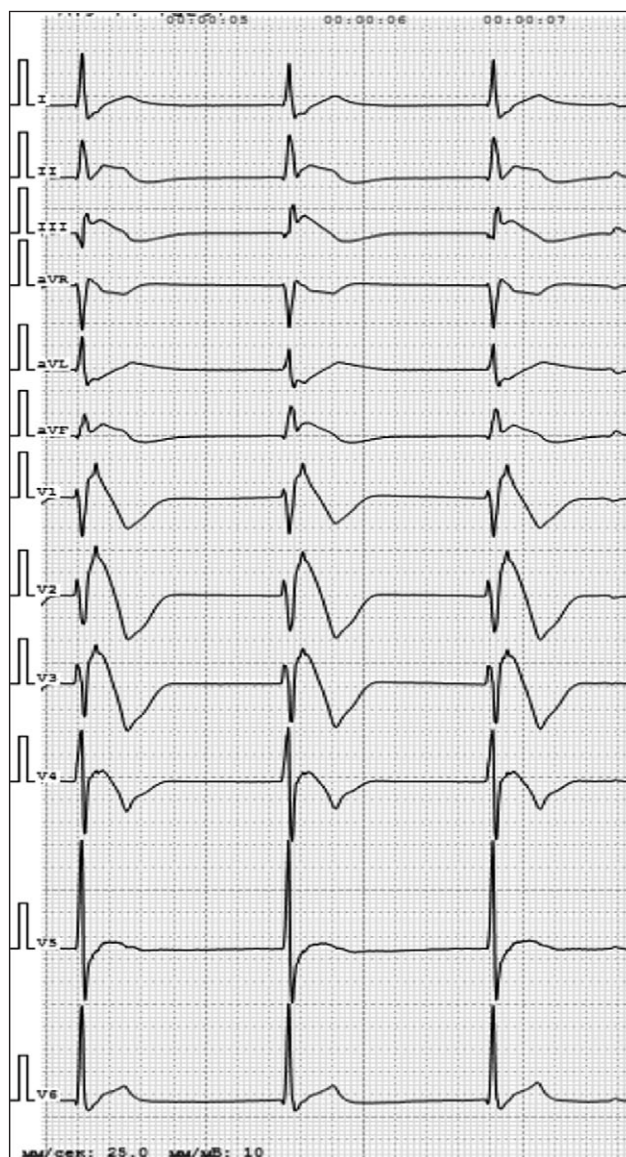


Рис. 2. ЭКГ-паттерн синдрома Бругада. Пациент, мужчина, 67 лет. Диагноз: Коронавирусная инфекция COVID-19, положительная реакция теста полимеразной цепной реакции. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. По данным компьютерной томографии: поражение лёгочной ткани около 75%. По данным ЭКГ от 22.05.2020: Миграция водителя ритма по предсердиям. Одиночная наджелудочковая экстрасистолия. 51 уд./мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Блокада правой ножки пучка Гиса. Гипертрофия левого желудочка. Элевация ST II, III, aVF, V_1 – V_5 .

За указанный период исследования были зафиксированы единичные случаи фибрилляции желудочков, синдрома Фредерика и АВ-блокады различной степени (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Сердечно-сосудистые осложнения свойственны пациентам с верифицированной новой коронавирусной

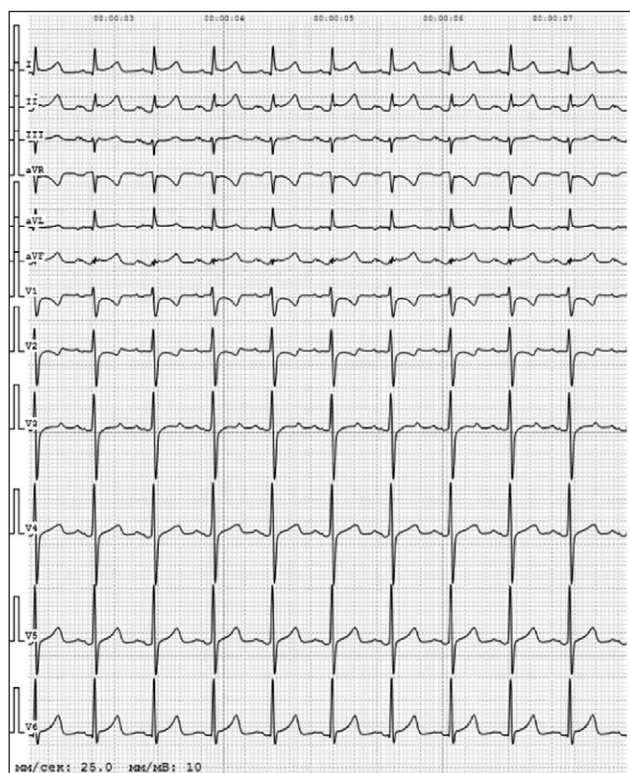


Рис. 3. Изменения сегмента ST и зубца T. Пациент, женщина, 74 года. Диагноз: Коронавирусная инфекция COVID-19, положительная реакция теста полимеразной цепной реакции. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. По данным компьютерной томографии: поражение лёгочной ткани около 25% слева, 50% справа. По данным ЭКГ от 25.02.2021: Синусовая тахикардия, 111 уд./мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Элевация ST I, II, AVL, AVF, депрессия ST в AVR, V₁.

инфекцией COVID-19 и находят отражения на изменённых электрокардиограммах. ЭКГ-феномены обнаружены у 54% пациентов. Наиболее частыми аритмиями явились наджелудочковая экстрасистолия и фибрилляция предсердий, выявленные у 12,6 и 12,0% пациентов соответственно. Признаки перегрузки правых отделов сердца проявлялись у 12,5% больных, из них у 1,13% (485 пациентов) — ЭКГ-паттерн тромбоэмболии лёгочной артерии. Инфарктоподобные изменения на ЭКГ имели место в 4,5% случаев, в 3 из них — паттерн Бругада. Частота встречаемости изменений ST-T составила 2,2% от числа всех наблюдавшихся больных. ЭКГ с удлинённым интервалом QT и QTс зарегистрирована у 540 пациентов (1,26%).

Наблюдались единичные случаи фибрилляции желудочков, синдрома Фредерика и АВ-блокады различной степени.

Обсуждение основного результата исследования

Проведённый анализ ЭКГ-исследований показал, что изменения ЭКГ при коронавирусной инфекции являются частыми и встречаются более чем у половины (54%) госпитализированных пациентов с подтверждённым COVID-19. Полученные данные коррелируют с общемировой статистикой распространённости сердечно-сосудистых осложнений при коронавирусной инфекции и находят подтверждение в работах многих авторов [9, 12–14]. Одной из причин распространённости сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 является непосредственно патогенез заболевания. Для развития

Таблица 3. Структура ЭКГ-феноменов при COVID-19

ЭКГ-феномен	Пациенты (n=42 799)	
	Абс.	%
Наджелудочковая экстрасистолия	5401	12,6
Тахикардии:		
• фибрилляция предсердий	5142	12,0
• синусовая тахикардия	3050	7,13
• желудочковая тахикардия	3	0,007
Брадикардии:		
• атриовентрикулярная блокада (различной степени)	19	0,04
• синусовая брадикардия	7	0,016
Изменения ST-T	924	2,2
Бругадоподобные изменения	3	0,007
Паттерн S ₁ Q _{III} T _{III}	485	1,13
Инфарктоподобные изменения	1941	4,5
Острая ишемия миокарда	214	0,5
Перегрузка правых отделов	5338	12,5
QT-QTс удлинением	540	1,26
Другие изменения ЭКГ (фибрилляция желудочков, синдром Фредерика и др.)	46	0,11

инфекционного процесса необходимо связывание вирусного поверхностного белка с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2). Рецепторы АПФ2, расположенные на мембранах пневмоцитов II типа, также широко экспрессируются в сердце и эндотелии сосудов, в том числе коронарном русле. Таким образом, происходит непосредственное повреждение миокарда вирусом. Развитие сердечно-сосудистых осложнений может быть вторичным по отношению к молекулярной мимикрии и развивается при активации иммунных реакций по типу «цитокинового шторма», усугубляясь гипоксией на фоне дыхательной недостаточности [6]. У пациентов с ранее существовавшими заболеваниями сердечно-сосудистой системы при инфицировании SARS-CoV-2 происходит усугубление основного заболевания, даже ранее хорошо контролируемого лекарственной терапией, за счёт развития лёгочной гипертензии, нарушения иммунной регуляции и непосредственного влияния вирусного агента, что в конечном итоге приводит к более тяжёлому течению COVID-19, в том числе пролонгированию госпитального этапа терапии, увеличению риска смерти и перевода в отделение интенсивной терапии [2, 6, 12, 15]. Становится очевидной связь между COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом уже существующие патологии усугубляют течение инфекционного заболевания, а SARS-CoV-2 способствует или вызывает острые сердечно-сосудистые события [6].

Систематизация ЭКГ-феноменов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на основе большого массива данных позволила выявить и структурировать по частоте встречаемости различные электрокардиографические изменения, свойственные нарушениям ритма и проводимости, миокардиту, ишемии, перегрузке правых отделов сердца, в том числе тромбоэмболии лёгочной артерии, а также кардиотоксическому влиянию лекарственных препаратов группы производных 4-аминоинолина.

Наиболее распространённым ЭКГ-феноменом у пациентов с COVID-19 являлась наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ). В общей клинической практике НЖЭ является одной из самых встречаемых аритмий вне зависимости от гендерных и возрастных признаков. Развитию НЖЭ способствует наличие сердечно-сосудистых, эндокринных, бронхолёгочных заболеваний и других расстройств, приводящих к вовлечению в патологический процесс сердечно-сосудистой системы. Стоит также отметить, что и на фоне относительного здоровья пациента НЖЭ может возникнуть при воздействии стрессового фактора или при физической нагрузке, из-за применения медикаментозной терапии, курения и употребления кофеина. Прямое или опосредованное воздействие вирусного агента SARS-CoV-2 на миокард, метаболические нарушения, вызванные коронавирусной инфекцией, способствуют

возникновению НЖЭ. Другие авторы также указывают на то, что НЖЭ является наиболее распространённой аритмией у пациентов с COVID-19 [2, 6, 9, 12].

Фибрилляция предсердий среди тахикардий в структуре ЭКГ-феноменов заняла лидирующую позицию и была зафиксирована у 12% пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией. Следует сказать, что в общей популяции частота возникновения фибрилляции предсердий варьирует в пределах 1–2% [16]. Возникновение фибрилляции предсердий при вирусном процессе тесно связано с патофизиологическими механизмами аритмии, для запуска которой необходимы триггер и субстрат для её поддержания [16]. В контексте коронавирусной инфекции триггером для запуска аритмии могут стать системная воспалительная реакция, лихорадка, ковидиндуцированная гипоксемия [12, 14, 17]. Как показали результаты нашего исследования, средний возраст пациентов с патологическими изменениями ЭКГ составлял $69,6 \pm 15,7$ года, что для возникновения фибрилляции предсердий является фактором риска, поскольку, согласно многочисленным клиническим исследованиям, вероятность развития фибрилляции предсердий повышается у лиц старше 40 лет. Возраст также является одним из 15 ключевых факторов при стратификации риска развития тромбоэмболических осложнений [16]. Стоит отметить, что при увеличении возраста повышается частота сопутствующей сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, которая также вносит вклад в развитие фибрилляции предсердий. В ряде исследований авторы пришли к выводу, что наличие фибрилляции предсердий у пациентов с коронавирусной пневмонией значительно ухудшает прогноз заболевания [9, 13, 17, 18]. Так, Y. Wang и соавт. [18] проанализировали клинические особенности у 319 пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19. Среди крайне тяжёлых пациентов преобладали лица мужского пола, тогда как среди субъектов с тяжёлым течением болезни преобладали женщины ($p < 0,05$). Доля лиц с инсультом в группе больных в критическом состоянии была значительно выше, чем в группе с тяжёлым течением заболевания ($p < 0,05$). Частота повышенных уровней кардиоспецифичного тропонина I (сTnI), натрийуретического пептида (NT-proBNP), D-димера, С-реактивного белка и гипокальциемии была выше у пациентов в критическом состоянии, чем у лиц с тяжёлым течением заболевания ($p < 0,001$). Анализ с помощью многофакторной модели логистической регрессии показал, что повышенный уровень NT-proBNP и возраст были независимыми предикторами развития фибрилляции предсердий, которая в свою очередь являлась независимым фактором риска госпитальной смерти (OR=3,857; 95% ДИ 1,506–9,879) и применения искусственной вентиляции лёгких (OR=4,701; 95% ДИ 1,864–11,856) [18]. Опираясь на результаты исследований, указывающих

на увеличение риска тромбоэмболических осложнений и смерти при тяжёлом течении коронавирусной инфекции, можно сделать вывод о необходимости тщательного подбора антикоагулянтной терапии пациентам с COVID-19 и сопутствующей фибрилляцией предсердий для уравнивания риска тромбоэмболии и возможных кровотечений.

Синусовая тахикардия также является достаточно распространённым ЭКГ-синдромом при коронавирусной инфекции. По нашим наблюдениям, в общем контингенте больных с коронавирусной инфекцией частота синусовой тахикардии составила 7,13%. В исследовании D. Wang и соавт. [19], включавшем 138 пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу COVID-19, тахикардия была выявлена в 17% случаев, при этом у лиц с тяжёлым течением заболевания и у находившихся в отделении интенсивной терапии частота аритмии достигала 44,4%, тогда как у других госпитализированных не превышала 6,9%. Развитие синусовой тахикардии негативно влияет на клиническое течение и прогноз заболевания. По сообщению Y. Wang и соавт. [18], синусовая тахикардия явилась независимым фактором риска госпитальной летальности (OR=6,545; 95% ДИ 3,166–13,531; $p < 0,001$) и перевода пациентов на искусственную вентиляцию лёгких (OR = 4,804; 95% ДИ 2,322–9,941; $p < 0,001$). Следует также помнить, что при длительно существующей тахикардии возможно снижение функционального резерва левого желудочка сердца в виде ослабления его насосной функции, вследствие чего возрастает риск развития тахииндуцированной кардиомиопатии.

Брадиаритмии были распространены в значительно меньшей степени. Так, из 23 113 субъектов с коронавирусной инфекцией и зарегистрированными нарушениями ЭКГ синусовая брадикардия была обнаружена лишь в 7 случаях, а атриовентрикулярные блокады различной степени — в 19.

В проведённом исследовании перегрузка правых отделов сердца подтверждалась наличием признаков гипертрофии правого предсердия и желудочка, диастолического и систолического напряжения миокарда правого желудочка, лёгочной гипертензии, а также паттернов тромбоэмболии лёгочной артерии. Признаки перегрузки правых отделов были зафиксированы у 12,5% наблюдавшихся пациентов с COVID-19. Самым распространённым отображением избыточной нагрузки правых отделов сердца явилась их диастолическая перегрузка в виде блокады правой ножки пучка Гиса, преимущественно неполной формы. В исследовании Г.В. Рябикиной [7], посвящённом изучению признаков электрокардиографического правожелудочкового стресса у больных COVID-19, при анализе 150 ЭКГ также было обнаружено, что к наиболее частым признакам нарушения функционирования правых отделов сердца относятся неполная блокада правой ножки пучка Гиса

(42,6%), правопредсердная фаза зубца Р (41,3%), ЭКГ типа $S_1Q_{III}T_{III}$ (33,3%) и признаки гипертрофии правого желудочка, в основном в виде увеличения зубца S_{V5-6} (14,7%). Особого внимания на фоне изменений правых отделов сердца заслуживала регистрация паттерна $S_1Q_{III}T_{III}$ как маркера острого лёгочного сердца и развития тромбоэмболии лёгочной артерии. По данным литературы, регистрация $S_1Q_{III}T_{III}$, полной блокады правой ножки пучка Гиса, элевации ST в грудных отведениях V_{1-4} связана с высоким риском смерти [20]. Данный ЭКГ-паттерн был зарегистрирован у 485 пациентов, у которых впоследствии была подтверждена тромбоэмболия лёгочной артерии. Таким образом, учитывая острое поражение лёгочной ткани и существующий гиперкоагуляционный синдром, свойственный COVID-19, при регистрации ЭКГ-паттернов вовлечения в патологический процесс правых отделов сердца должна быть в первую очередь исключена острая тромбоэмболия лёгочной артерии.

Заслуживают внимания выявленные на ЭКГ маркеры острого повреждения миокарда и инфарктоподобные изменения. Развитие миокардита на фоне коронавирусной инфекции — явление, по данным литературы, распространённое, патогенез которого связан с активным иммунным ответом на поражённый вирусом миокард [2, 3, 6, 8, 19, 20]. Острое повреждение миокарда коррелирует с высоким риском госпитальной летальности. Так, S. Shi и соавт. [2] в результате анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных 416 госпитализированных пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией выявили, что у лиц с признаками повреждения миокарда внутрибольничная летальность выше, чем у больных без данных признаков — 51,2 против 4,5% ($p < 0,001$). Пациенты с повреждением миокарда в сравнении с больными без такого осложнения имели более высокий риск смерти как в течение времени от начала симптомов (OR=4,26; 95% ДИ 1,92–9,49), так и от момента поступления до конечной точки (OR=3,41; 95% ДИ 1,62–7,16) [2].

К ЭКГ-признакам развившегося миокардита относятся снижение амплитуды зубцов в отведениях от конечностей, элевацию сегмента ST, преобладающую в нижних и боковых отведениях, депрессию сегмента ST с инверсией зубца Т в отведениях V_1 и aVR [20]. В проведённом нами исследовании подобные паттерны ST-T были зарегистрированы у 2,2% пациентов. Стоит также отметить, что на фоне миокардита могут развиваться жизнеугрожающие аритмии, блокады ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT и инфарктоподобные изменения [3, 6, 20].

Отдельно следует остановиться на бругадоподобных изменениях ЭКГ, к которым относятся псевдоблокада правой ножки пучка Гиса и персистирующий подъём сегмента ST в отведениях V_{1-2} [7]. В анализируемом материале выявлено 3 подобных случая. Истинный

синдром Бругада является генетическим заболеванием, при котором повышен риск развития фатальных аритмий и внезапной смерти. У пациентов с COVID-19 существующие длительная лихорадка, нарушение обмена веществ, вирусное поражение миокарда могут приводить к появлению на ЭКГ паттернов, схожих с картиной синдрома Бругада, однако в отличие от истинного синдрома Бругада данные нарушения являются преходящими и исчезают при улучшении общей картины заболевания. Тем не менее бругадоподобные изменения ЭКГ значительно затрудняют диагностическую и клиническую тактику, поскольку часто сочетаются с болями в грудной клетке, имитируя острый инфаркт миокарда [4, 20]. В генезе острой ишемии миокарда при коронавирусной инфекции основная роль отводится тромбозу коронарных артерий на фоне гиперактивации каскада коагуляции [6, 7], поэтому для дифференциальной диагностики важен анамнез пациента, а также данные коронароангиографии и исследования лабораторных маркеров повреждения миокарда. В проведённом исследовании ЭКГ-паттерны острой ишемии были выявлены у 0,5% пациентов.

Удлинение интервала QT и QTс среди возможных причин развития жизнеугрожающих аритмий было зарегистрировано у 1,26% больных, госпитализированных по поводу COVID-19. Следует отметить, что пациенты off label получали противомаларийные препараты, такие как хлорохин и гидроксихлорохин, а также антибиотик группы макролидов азитромицин. Известно, что указанные противомаларийные препараты обладают проаритмогенным эффектом за счёт прямого воздействия на клеточный трансмембранный потенциал, что на ЭКГ выражается удлинением интервала QT и QTс, вследствие чего возможно развитие пируэтной желудочковой тахикардии [5, 7, 20]. Применение макролидов также связано с удлинением интервала QT и несёт риск развития пируэтной желудочковой тахикардии, особенно в сочетании с сопутствующими брадикардией, гипокалиемией, гипомагниемией [20]. Учитывая данные особенности фармакологических эффектов при применении вышеперечисленных препаратов, всем получающим их пациентам может быть рекомендован постоянный мониторинг интервала QT для своевременной коррекции медикаментозной терапии и предотвращения развития жизнеугрожающих аритмий.

Ограничения исследования

Исследование имело определённые ограничения.

Материалом настоящего исследования служила неселективная выборка пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией COVID-19 без учёта сопутствующей патологии, тяжести клинического состояния, данных лабораторных и других инструментальных методов обследования, длительности пребывания

в условиях стационара. Такой подход к определению выборки является релевантным в контексте цели настоящего исследования и позволяет провести первичную структуризацию изменений ЭКГ на популяции жителей г. Москвы. Однако вопрос стратификации риска смерти, времени до полного восстановления, а также риска перевода пациентов в отделение интенсивной терапии представляет широкий практический интерес, и исследование с выделением субгрупп пациентов для вышеобозначенного анализа планируется в дальнейшем.

Следует также отметить, что при ранжировании ЭКГ-феноменов среди тахикардий фибрилляция предсердий была учтена как единая нозология, без дифференциации её форм. Выявленные изменения ЭКГ, свойственные перегрузке правых отделов сердца, миокардиту, коронарной болезни сердца, зачастую недостаточно специфичны и требуют верификации с помощью лабораторных тестов и инструментальных методов диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведённого анализа получено представление о частоте встречаемости электрокардиографических феноменов у больных COVID-19. Подтверждена высокая инцидентность фибрилляции предсердий, которая является фактором риска тромбоэмболических осложнений, в особенности у пожилых лиц, при активации системы гемостаза на фоне коронавирусной инфекции. Одновременно установлена значительная распространённость ЭКГ-паттернов перегрузки правых отделов сердца, часть из которых ассоциирована с тромбоэмболией лёгочной артерии и может быть связана также с ковидиндуцированным поражением лёгочной ткани. Остальные встречавшиеся изменения ЭКГ характеризовались значительно меньшей распространённостью, что, однако, не снижает их клинического значения с учётом той опасности, которую они могут представлять для здоровья и качества жизни пациентов.

Электрокардиография остаётся наиболее удобным и доступным методом оценки патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19, что объясняется технической простотой и низкой себестоимостью электрокардиографических исследований, а также возможностью удалённой оценки получаемых результатов.

Собранный материал в перспективе может служить оптимизации тактики ведения пациентов при коронавирусной инфекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке Департамента здравоохранения города Москвы в рамках Программы «Научное обеспечение

столичного здравоохранения» на 2020–2022 гг. (№ ЕГИСУ: АААА-А20-120071090050-1).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А.Е. Демкина, В.Ю. Таскина, Т.М. Газашвили, А.В. Владзимирский, С.П. Морозов — концепция и дизайн исследования; В.Ю. Таскина — подбор литературных источников, написание текста; Т.М. Газашвили — сбор и обработка материала; А.Е. Демкина, Т.М. Газашвили, А.В. Владзимирский, С.П. Морозов, А.С. Шкода — редактирование текста. 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).

Funding source. This article was prepared with support of Moscow Healthcare Department as a part of Program “Scientific Support of the Capital's Healthcare” for 2020–2022 (Unified State Information System for Accounting of Research, Development, and Technological Works No: EGISU: АААА-А20-120071090050-1).

Competing interests. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contributions. А.Е. Demkina, V.Y. Taskina, T.M. Gazashvili, A.V. Vladzimirsky, S.P. Morozov — study concept and design; V.Y. Taskina — literature search, manuscript writing; T.M. Gazashvili — collection and processing of material; А.Е. Demkina, T.M. Gazashvili, A.V. Vladzimirsky, S.P. Morozov, A.S. Shkoda — manuscript review. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 13. P. 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
2. Shi S., Qin M., Shen B., et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, N 7. P. 802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
3. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review // *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, N 7. P. 831–840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
4. Vidovich M.I. Transient Brugada-like ECG pattern in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JACC Case Rep*. 2020. Vol. 2, N 9. P. 1245–1249. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.007
5. Gérard A., Romani S., Fresse A., et al. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers // *Therapie*. 2020. Vol. 75, N 4. P. 371–379. doi: 10.1016/j.jtherap.2020.05.002
6. Mai F., Del Pinto R., Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases // *J Cardiol*. 2020. Vol. 76, N 5. P. 453–458. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.07.013
7. Рябыкина Г.В. Изменения электрокардиограммы при инфекции COVID-19 // *Кардиология*. 2020. Т. 60, № 8. С. 16–22. doi: 10.18087/cardio.2020.8.n1192
8. Потешкина Н.Г., Лысенко М.А., Ковалевская Е.А., и др. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Артериальная гипертензия*. 2020. Т. 26, № 3. С. 277–287. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287
9. Lanza G.A., De Vita A., Ravenna S.E., et al. Electrocardiographic findings at presentation and clinical outcome in patients with SARS-CoV-2 infection // *Europace*. 2021. Vol. 23, N 1. P. 123–129. doi: 10.1093/europace/euaa245
10. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Демкина А.Е., и др. Централизация описаний электрокардиографических исследований в первичном звене здравоохранения: методические рекомендации. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 62. Москва: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. 24 с.
11. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Сименюра С.С., и др. Эффективность централизации электрокардиографических исследований в первичном звене здравоохранения // *Креативная кардиология*. 2020. Т. 14, № 1. С. 16–23. doi: 10.24022/1997-3187-2020-14-1-16-23
12. Li Y., Liu T., Tse G., et al. Electrocardiographic characteristics in patients with coronavirus infection: A single-center observational study // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020. Vol. 25, N 6. P. e12805. doi: 10.1111/anec.12805
13. Bertini M., Ferrari R., Guardigli G., et al. Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: an insight into the mechanisms of cardiac involvement // *EP Europace*. 2020. Vol. 22, N 12. P. 1848–1854. doi: 10.1093/europace/euaa258
14. Angeli F., Spanevello A., De Ponti R., et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia // *Eur J Intern Med*. 2020. Vol. 78. P. 101–106. doi: 10.1016/j.ijim.2020.06.015
15. Demkina A.E., Morozov S.P., Vladzimirsky A.V., et al. Risk factors for outcomes of COVID-19 patients: an observational study of 795 572 patients in Russia // *medRxiv*. 2020. P. 2020.11.02.20224253. doi: 10.1101/2020.11.02.20224253
16. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации). 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf. Дата обращения: 21.05.2021.
17. Hu Y.F., Cheng W.H., Hung Y., et al. Management of atrial fibrillation in COVID-19 Pandemic // *Circ J*. 2020. Vol. 84, N 10. P. 1679–1685. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0566
18. Wang Y., Chen L., Wang J., et al. Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19 // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020. Vol. 25, N 6. P. e12806. doi: 10.1111/anec.12806

19. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 11. P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585 [published correction appears in *JAMA*. 2021. Vol. 325, N 11. P. 1113. doi: 10.1001/jama.2021.2336]

REFERENCES

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648

2. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950

3. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831–840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286

4. Vidovich MI. Transient Brugada-like electrocardiographic pattern in a patient with COVID-19. *JACC Case Rep*. 2020;2(9):1245–1249. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.007

5. Gérard A, Romani S, Fresse A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie*. 2020;75(4):371–379. doi:10.1016/j.therap.2020.05.002

6. Mai F, Del Pinto R, Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2020;76(5):453–458. doi: 10.1016/j.jcc.2020.07.013

7. Ryabykina GV. ECG changes in COVID-19. *Kardiologiya*. 2020;60(8):16–22. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2020.8.n1192

8. Poteschkina NG, Lysenko MA, Kovalevskaya EA, et al. Cardiac damage in patients with COVID-19 coronavirus infection. *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):277–287. (In Russ). doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287

9. Lanza GA, De Vita A, Ravenna SE, et al. Electrocardiographic findings at presentation and clinical outcome in patients with SARS-CoV-2 infection. *Europace*. 2021;23(1):123–129. doi: 10.1093/europace/euaa245

10. Morozov SP, Vladzimirskyy AV, Demkina AE, et al. Centralization of descriptions of electrocardiographic studies in primary health care: guidelines. The series "Best practices of radiation and instrumental diagnostics". Issue 62. Moscow: Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 2020. 24 p. (In Russ).

20. Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Бернгардт Э.Р., Жабина Е.С. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 7. С. 194–200. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4019

11. Morozov SP, Vladzimirskyy AV, Simenyura SS, et al. Digitalization of primary functional diagnostics data (example of electrocardiographic studies). *Creative Cardiology*. 2020;14(1):16–23. doi: 10.24022/1997-3187-2020-14-1-16-23

12. Li Y, Liu T, Tse G, et al. Electrocardiographic characteristics in patients with coronavirus infection: A single-center observational study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25:e12805. doi: 10.1111/anec.12805

13. Bertini M, Ferrari R, Guardigli G, et al. Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: An insight into the mechanisms of cardiac involvement. *Europace*. 2020;22(12):1848–1854. doi: 10.1093/europace/euaa258

14. Angeli F, Spanevello A, De Ponti R, et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020;78:101–106. doi: 10.1016/j.ejim.2020.06.015

15. Demkina AE, Morozov SP, Vladzimirskyy AV, et al. Risk factors for outcomes of COVID-19 patients: an observational study of 795572 patients in Russia. *medRxiv*. 2020;11.02.20224253. doi: 10.1101/2020.11.02.20224253

16. Atrial fibrillation and flutter. Clinical guidelines (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation). 2020. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf. Accessed: 21.05.2021.

17. Hu YF, Cheng WH, Hung Y, et al. Management of atrial fibrillation in COVID-19 pandemic. *Circ J*. 2020;84(10):1679–1685. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0566

18. Wang Y, Chen L, Wang J, et al. Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25(6):e12806. doi: 10.1111/anec.12806

19. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, China [published correction appears in *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113]. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

20. Shlyakhto EV, Parmon EV, Berngardt ER, Zhabina ES. Features of electrocardiographic changes in non-coronary syndromes in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):4019. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4019

ОБ АВТОРАХ

* **Таскина Варвара Юрьевна**, к.м.н.;
Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, д.24, стр.1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4452-7667>;
eLibrary SPIN: 6314-8190; e-mail: varvara.taskina@gmail.com

Демкина Александра Евгеньевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8004-9725>;
eLibrary SPIN: 4657-5501; e-mail: a.demkina@npcmr.ru

AUTHORS' INFO

* **Varvara Y. Taskina**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 24 bld.1, Petrovka street, Moscow, 127051, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4452-7667>;
eLibrary SPIN: 6314-8190; e-mail: varvara.taskina@gmail.com

Alexandra E. Demkina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8004-9725>;
eLibrary SPIN: 4657-5501; e-mail: a.demkina@npcmr.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Газашвили Тамара Михайловна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5875-9699>;

eLibrary SPIN: 4208-2303; e-mail: tamaradoc24@gmail.com

Шкода Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>;

eLibrary SPIN: 4520-2141; e-mail: a.shkoda@67gkb.ru

Владимирский Антон Вячеславович, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>;

eLibrary SPIN: 3602-7120; e-mail: a.vladimirsky@npcmr.ru

Морозов Сергей Павлович, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6545-6170>;

eLibrary SPIN: 8542-1720; e-mail: morozov@npcmr.ru

Tamara M. Gazashvili, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5875-9699>;

eLibrary SPIN: 4208-2303; e-mail: tamaradoc24@gmail.com

Andrey S. Shkoda, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>;

eLibrary SPIN: 4520-2141; e-mail: a.shkoda@67gkb.ru.

Anton V. Vladzimirsky, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>;

eLibrary SPIN: 3602-7120; e-mail: a.vladimirsky@npcmr.ru

Sergey P. Morozov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6545-6170>;

eLibrary SPIN: 8542-1720; e-mail: morozov@npcmr.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76726>

Оценка диаметра лёгочной артерии при различной степени тяжести течения COVID-19 (по данным бесконтрастной компьютерной томографии лёгких)

А.Ф. Алиев^{1,3}, Н.Д. Кудрявцев^{1,2}, А.В. Петрайкин², З.Р. Артюкова², А.С. Шкода¹, С.П. Морозов²

¹ Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

² Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

³ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Компьютерная томография является методом выбора при оценке объёма поражения лёгких при вирусных пневмониях, в том числе ассоциированных с COVID-19. Помимо оценки объёма поражения лёгких, компьютерная томография позволяет определить размеры магистральных сосудов грудной клетки. Это позволило проанализировать связь между тяжестью течения COVID-19 и наличием изменения диаметров лёгочной артерии и восходящей аорты. Расширение лёгочной артерии является признаком лёгочной гипертензии. Изучение данных закономерностей может иметь клиническое значение в отношении определения тактики лечения и прогноза течения заболевания COVID-19.

Цель — оценить зависимость между диаметром лёгочной артерии и степенью тяжести течения COVID-19 у пациентов различного возраста.

Материалы и методы. Одноцентровое одномоментное сплошное неконтролируемое исследование выполнено в группе пациентов ($n=511$, 267 мужчин, медиана 59 лет, IQR 49,0–65,0, размах от 31 до 84 лет), проходивших лечение во временном госпитале для лечения пациентов с COVID-19. При госпитализации все пациенты прошли компьютерное томографическое исследование органов грудной клетки с помощью мобильной системы Airo TruCT (Stryker, США). Степень поражения лёгочной ткани оценивалась по шкале KT 1–4. Измерение диаметра лёгочной артерии и восходящей аорты проводилось стандартными инструментами рабочей станции врача-рентгенолога перпендикулярно длинной оси сосуда.

Результаты. Получены следующие статистически значимые закономерности: расширение лёгочной артерии и увеличение отношения лёгочной артерии/восходящей аорты было связано с увеличением степени поражения лёгких при COVID-19 (критерий Краскела–Уоллиса, $p < 0,001$; медианный тест, $p < 0,001$); диаметр восходящего отдела аорты достоверно увеличивается с возрастом пациента (критерий Краскела–Уоллиса, $p < 0,001$; медианный тест, $p < 0,001$). Показаны недостоверная связь между увеличением диаметра лёгочной артерии и возрастом пациента (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,094$; медианный тест, $p=0,311$) и недостоверная связь между изменением диаметра восходящей аорты и степенью поражения лёгких (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,061$; медианный тест, $p=0,165$). Во всех возрастных группах с тяжёлым течением заболевания и большим объёмом поражения лёгких (KT-3 и KT-4) показано достоверно большее количество пациентов с признаками лёгочной гипертензии (расширенная от 29 мм и более лёгочная артерия).

Заключение. Дилатация лёгочной артерии и увеличение отношения диаметров лёгочной артерии/восходящей аорты достоверно связано с увеличением объёма поражения лёгких при COVID-19 во всех возрастных группах.

Ключевые слова: COVID-19; лёгочная артерия; лёгочная гипертензия; аорта; компьютерная томография.

Как цитировать

Алиев А.Ф., Кудрявцев Н.Д., Петрайкин А.В., Артюкова З.Р., Шкода А.С., Морозов С.П. Оценка диаметра лёгочной артерии при различной степени тяжести течения COVID-19 (по данным бесконтрастной компьютерной томографии лёгких) // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 3. С. 249–260. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76726>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76726>

Changing of pulmonary artery diameter in accordance with severity of COVID-19 (assessment based on non-contrast computer tomography)

Alexander F. Aliev^{1,3}, Nikita D. Kudryavtsev^{1,2}, Alexey V. Petraikin², Zlata R. Artyukova², Andrey S. Shkoda¹, Sergey P. Morozov²

¹ L.A. Vorokhobov Municipal Clinical Hospital No 67 of the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

² Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Computed tomography is the method of choice for assessing the volume of lung damage in viral pneumonia, including those associated with COVID-19. In addition, computed tomography can determine the main vessels size of the thorax. This allowed us to analyze the relationship between the severity of COVID-19 and the changes in the diameters of the pulmonary artery (PA) and ascending aorta (Ao). Dilation of the PA is a sign of pulmonary hypertension. The study of these patterns may be of clinical significance in determining the treatment tactics and prognosis of the course of COVID-19 disease.

AIM: To evaluate the relationship between PA diameter and the severity of the COVID-19 course in patients of different ages.

MATERIALS AND METHODS: This study is a single-centered, cross-section, continuous, uncontrolled study performed on a group of patients ($n=511$, 267 men, median 59 years, IQR 49.0–65.0, ages 31–84 years) who were treated in a temporary hospital to treat patient with COVID-19. During hospitalization all patients were examined by CT scan of the chest. All studies were carried out using a mobile CT scan system Airo TruCT (Stryker, USA). The degree of damage to the lung tissue was assessed using the CT volume scale 1–4. Measurement of the LA and Ao diameters was carried out using standard instruments of the radiologist's CT workstation perpendicular to the long axis of the vessel.

RESULTS: The following statistically significant regularities were obtained: the detection of a dilated pulmonary artery (PA) and an increased PA/Ao ratio correlated to an increase in the degree of lung damage in COVID-19 (Kruskal-Wallis test, $K-W\ p < 0.001$; median test, $MT\ p < 0.001$), the diameter of the ascending aorta (Ao) significantly increases with the patient's age ($K-W\ p < 0.001$; $MT\ p < 0.001$). An insignificant correlation between an increase in the diameter of the pulmonary artery (PA) and the patient's age ($K-W\ p = 0.094$; $MT\ p = 0.311$) and an insignificant correlation between detection of a change in aortic (Ao) diameter and the degree of lung damage ($K-W\ p = 0.061$; $MT\ p = 0.165$) were shown. In groups with a severe course of the disease and a large volume of lung lesions (CT-3 and CT-4), a significantly greater number of patients with signs of pulmonary hypertension (detection of the dilated pulmonary artery: 29 mm and more) was shown for all age groups.

CONCLUSION: The study showed that PA dilatation and increased PA/Ao diameter ratio were significantly associated with increased pulmonary lesion volume in COVID-19 in all age groups.

Keywords: COVID-19; pulmonary artery; pulmonary hypertension; thoracic aorta; X-ray computed tomography.

To cite this article

Aliev AF, Kudryavtsev ND, Petraikin AV, Artyukova ZR, Shkoda AS, Morozov SP. Changing of pulmonary artery diameter in accordance with severity of COVID-19 (assessment based on non-contrast computer tomography). *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):249–260. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76726>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76726>

评价当前COVID-19不同严重程度的光动脉直径 (根据肺的非敏感性计算机断层扫描)

Alexander F. Aliev^{1,3}, Nikita D. Kudryavtsev^{1,2}, Alexey V. Petraikin², Zlata R. Artyukova²,
Andrey S. Shkoda¹, Sergey P. Morozov²

¹ L.A. Vorokhobov Municipal Clinical Hospital No 67 of the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

² Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

简评

论证。计算机断层扫描是评估病毒性肺炎（包括COVID-19相关肺炎）肺部损伤的一种选择方法。除了评估肺损伤外，计算机断层扫描还可以确定胸腔主要血管的大小。分析了COVID-19流动的严重程度与肺动脉和上主动脉直径变化的存在之间的关系。肺动脉扩张是肺高压的标志。研究这些模式可能对确定治疗策略和预测COVID-19疾病的趋势具有临床意义。

目标是估计不同年龄患者的光动脉直径和COVID-19流量的严重程度

材料与方法患者组中进行单核单级固体不受控制的研究（n=511, 267男性，中美洲59岁，IQR 49.0–65.0，范围从31至84岁），在临时医院治疗COVID-19患者。随着住院治疗，所有患者都通过了使用IISRO Truct Mobile System（Stryker，美国）的胸部器官的计算机断层研究。CT 1–4规模上估计了轻微组织的病变程度。通过垂直于容器的长轴的放射科医生的工作站的标准工具来进行光动脉直径和上升主动脉的测量。

结果。获得以下统计学显著的模式：光动脉的膨胀和光动脉/升序姿势的升高与COVID-19肺部病变程度的增加有关（克拉克-沃利斯准则， $p < 0.001$ ；中值测试， $p < 0.001$ ）；升高主动脉的直径随着患者的年龄而显著增加（克拉克-沃利斯准则， $p < 0.001$ ；中值测试， $p < 0.001$ ）。显示了光动脉直径和患者年龄的直径之间的不准确的关系（克拉克-沃利斯准则， $p = 0.094$ ；嗜源性测试， $p = 0.311$ ）和腹腔直径的变化和肺部的病变程度之间的不准确的联系（克拉克-沃利斯准则， $p = 0.061$ ；中值测试， $p = 0.165$ ）。所有年龄段的疾病方面和大量的肺病灶（KT-3和KT-4）中，可靠地增加了患有轻质高血压症状的患者（从29毫米和更多的光动脉膨胀）是显示。

结论。光动脉的扩张和光动脉/升序的直径比率的增加与在所有年龄组中COVID-19的肺病变的体积增加是可靠的。

关键词：COVID-19；易动脉；轻盈高血压；主动脉；CT扫描。

引用本文

Aliev AF, Kudryavtsev ND, Petraikin AV, Artyukova ZR, Shkoda AS, Morozov SP. 评价当前COVID-19不同严重程度的光动脉直径（根据肺的非敏感性计算机断层扫描）。*Digital Diagnostics*. 2021;2(3):249–260. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76726>

收到: 26.07.2021

接受: 07.09.2021

发布日期: 29.09.2021

ОБОСНОВАНИЕ

В условиях развития пандемии COVID-19 компьютерная томография (КТ) лёгких стала одним из ведущих методов диагностики и оценки тяжести течения коронавирусной инфекции [1–3].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [2], определены четыре степени тяжести течения COVID-19. Это деление основано на ряде клинично-лабораторных показателей, включая объём поражения лёгочной ткани по классификации КТ 1–4 [1, 3]. У пациентов с лёгкой степенью тяжести заболевания поражение лёгких не выявляется (КТ-0); для средней тяжести заболевания степень поражения лёгких составляет до 25% (КТ-1) и 25–50% (КТ-2); для тяжёлого течения заболевания характерна большая степень поражения лёгких — 50–75% (КТ-3), для крайне тяжёлого — более 70% (КТ-4). Степень тяжести пневмонии по классификации КТ имеет и прогностическое значение. Так, показано достоверное увеличение доли умерших пациентов в зависимости от объёма поражённой паренхимы лёгких по шкале КТ, в том числе при переходе от лёгкого и среднетяжёлого к тяжёлому и крайне тяжёлому течению (от КТ 1–2 к КТ 3–4) отмечался скачок риска летального исхода [4].

При анализе радиологических признаков, характерных для COVID-19-ассоциированной пневмонии, значительное внимание уделяется оценке паренхимы лёгких, плевры, бронхиального дерева и в меньшей степени — изменениям магистральных сосудов [5, 6]. Подчёркивается, что наиболее характерными и устойчивыми признаками COVID-19-ассоциированной пневмонии являются расширение сегментарных лёгочных артерий (ЛА) [7], а также высокие риски развития тромбозов лёгочных артерий и острого респираторного дистресс-синдрома, что сопровождается ухудшением газообмена, развитием гипоксемии и полиорганной недостаточности [4, 7, 8].

Показано достоверное увеличение диаметра ЛА и соотношения диаметров ЛА и восходящей аорты (Ао) у пациентов с летальным исходом по сравнению выздоровевшими [9].

Таким образом, для оценки течения коронавирусной инфекции, эффективности проводимой терапии и прогноза с помощью КТ можно учитывать не только объём поражения лёгких, но и состояние сосудов лёгких — как сегментарных лёгочных артерий [10–12], так и лёгочного ствола (основной лёгочной артерии) [9]. Повышение давления в артериальном сосудистом русле малого круга кровообращения свидетельствует о затруднении транзита крови через лёгкие, что в свою очередь сокращает компенсаторные возможности пациента и приводит к развитию сердечной недостаточности.

Цель исследования — выявить взаимосвязь между тяжестью течения коронавирусной инфекции COVID-19 и диаметром магистральных сосудов средостения (ЛА и Ао) у пациентов различного возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное сплошное неконтролируемое исследование, основанное на результатах КТ органов грудной клетки (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения: диагноз коронавирусной инфекции COVID-19, подтверждённый методом полимеразной цепной реакции; наличие признаков вирусной пневмонии на КТ-изображениях; наличие добровольного информированного согласия о проведении медицинского вмешательства. КТ-исследования органов грудной клетки пациентам выполнены впервые в резервном госпитале в день госпитализации либо в течение 4 дней после даты госпитализации при условии выполнения КТ-исследования органов грудной клетки на догоспитальном этапе в другом медицинском учреждении [3].

Критерии исключения: наличие в анамнезе установленного хронического заболевания лёгких, хирургических вмешательств на органах грудной клетки, а также выраженные артефакты на КТ-изображениях, препятствующие адекватной оценке объёма поражения лёгких и измерению диаметров магистральных сосудов.

Критерии невключения: пациенты без признаков вирусной пневмонии на КТ-изображениях (КТ-0) в связи с ограниченным числом таких госпитализаций.

Условия проведения

Исследование выполнено с участием группы пациентов, проходивших лечение во временном резервном госпитале в ледовом дворце «Крылатское» (ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ») в период с 08 октября 2020 г. по 05 декабря 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

За указанное время работы госпиталя с целью диагностики или динамического наблюдения пациентов с вирусной пневмонией COVID-19 проведено 2998 бесконтрастных КТ-исследований органов грудной клетки.

КТ-исследования проведены на мобильном компьютерном томографе Airo TruCT (Stryker, США), который установлен в резервном госпитале для лечения пациентов с COVID-19 (рис. 2). Используемый мобильный томограф имеет расширенный диаметр апертуры (105 см) и 32 ряда детекторов. Данная КТ-система предназначена для использования в нейрохирургических операционных, однако её компактность, низкие требования к энергообеспечению (возможность подключения

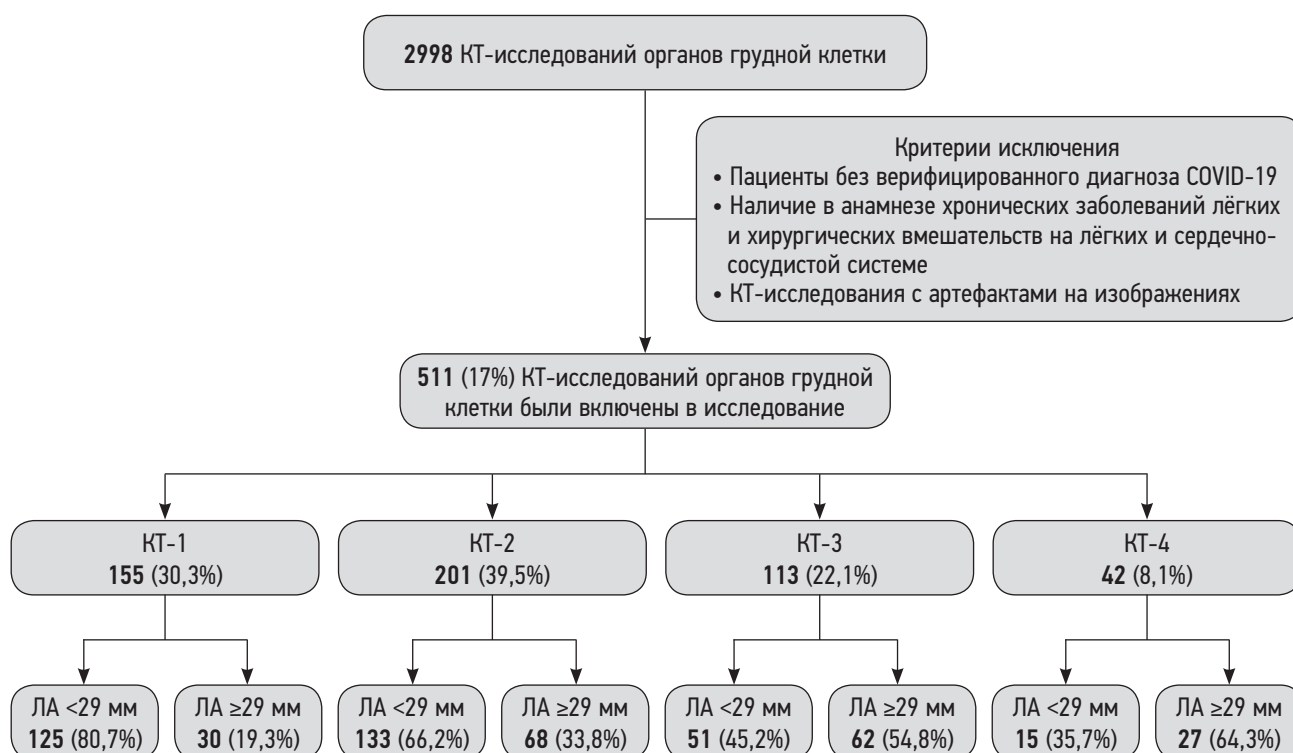


Рис. 1. Дизайн исследования.

КТ — компьютерная томография; КТ 1–4 — адаптированная шкала для визуальной оценки зависимости тяжести общего состояния пациента от характера и выраженности рентгенологических признаков изменений в лёгких при COVID-19; ЛА — лёгочная артерия.

в электрическую сеть мощностью 1,5 кВт) позволили эффективно применять устройство в условиях временного госпиталя. Блок питания томографа позволяет обеспечивать кратковременное сканирование с мощностью до 30 кВт. С учётом необходимости обеспечения режима круглосуточной работы были выбраны следующие параметры сканирования: напряжение на рентгеновской трубке 120 кВ; ток 38 мА; толщина среза 1 мм; матрица 512×512; питч 1,415; время ротации 1,92 с, средняя протяжённость сканирования 30 см (12 с); эффективная доза 3,9 мЗв. Максимальный поток — до 6 пациентов в час.

Полученные анонимизированные КТ-изображения оценивались независимо двумя рентгенологами с опытом работы 3 года и 9 лет соответственно. Для просмотра КТ-изображений и проведения измерений использовали программное обеспечение Единого радиологического информационного сервиса Единой медицинской информационно-аналитической системы города Москвы (ЕРИС ЕМИАС) на платформе Agfa Enterprise Imaging (Agfa HealthCare, Бельгия). Для оценки степени поражения лёгких и измерения магистральных сосудов использовали 1-миллиметровые аксиальные КТ-срезы с лёгочными и мягкоткаными параметрами окна просмотра: ширина и уровень окна — 1500 HU, -500 HU и 350 HU, 50 HU соответственно.

В условиях большого потока пациентов для оценки объёма поражения лёгких применяли эмпирическую визуальную шкалу, основанную на визуальной оценке



Рис. 2. Мобильный компьютерный томограф Airo TruCT, установленный в приёмном отделении временного резервного госпиталя для лечения пациентов с COVID-19, организованном в ледовом дворце «Крылатское».

объёма уплотнённой лёгочной ткани по данным аксиальных и реконструированных в корональной и сагиттальной проекциях изображений грудной клетки. Компьютер-ассистированные методы оценки объёма поражённой паренхимы не применялись.

Оценку объёма поражения лёгких по классификации КТ 1–4 проводили в соответствии с утверждёнными методическими рекомендациями [1, 2] и схемой описания патологических изменений, предложенной отечественными авторами с учётом указания объёма поражения паренхимы лёгких. Определяли изменения лёгочной ткани (матовое стекло, ретикулярные уплотнения, консолидация, симптомы «булыжной мостовой», «воздушной

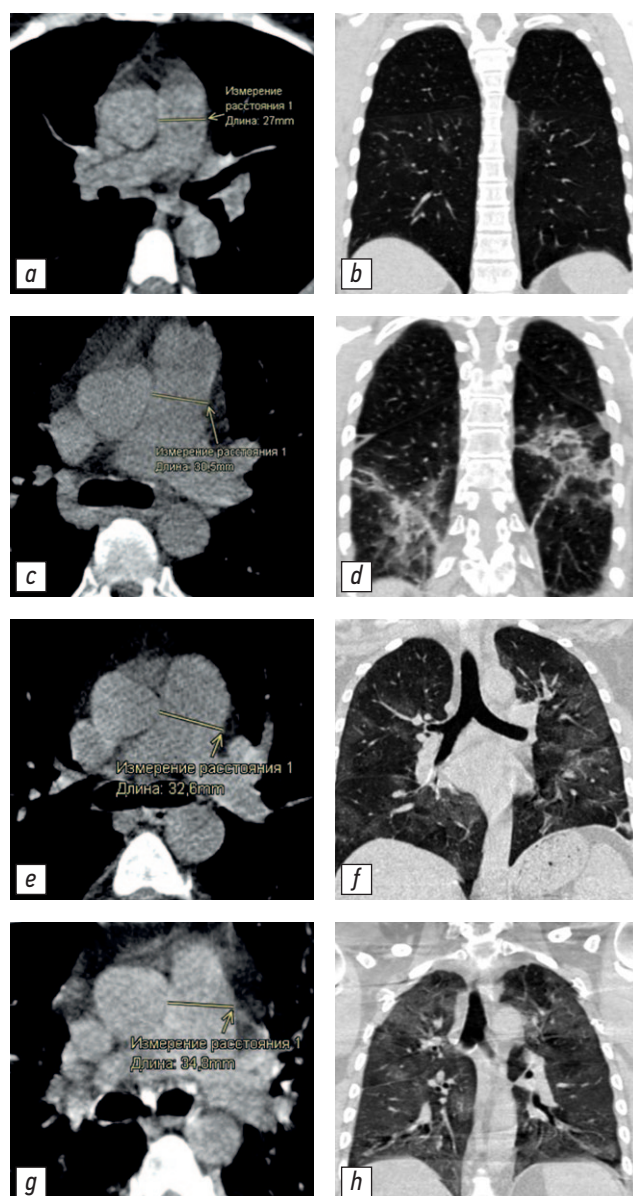


Рис. 3. Примеры КТ-изображений с различным диаметром ЛА и степенью поражения лёгких: *a, b* — нерасширенная ЛА (27,0 мм) при степени поражения лёгких КТ-1 (менее 25%); *c, d* — расширенная ЛА (30,5 мм) при степени поражения лёгких КТ-2 (25–50%); *e, f* — расширенная ЛА (32,6 мм) при степени поражения лёгких КТ-3 (50–75%); *g, h* — расширенная ЛА (34,8 мм) при степени поражения лёгких КТ-4 (более 75%). КТ — компьютерная томография; КТ 1–4 — адаптированная шкала для визуальной оценки зависимости тяжести общего состояния пациента от характера и выраженности рентгенологических признаков изменений в лёгких при COVID-19; ЛА — лёгочная артерия.

бронхографии», обратного «ореола») с оценкой объёма поражения и локализации изменений по долям и сегментам лёгких.

Размер ЛА измеряли на аксиальных срезах в наиболее широком месте, перпендикулярно длинной оси сосуда (рис. 3, *a, c, e, g*). Размер восходящей аорты измерялся на уровне максимального диаметра правой лёгочной

артерии [13]. Ограничением точности измерений было отсутствие контрастного усиления, кардиосинхронизации и сниженное отношение сигнал/шум. Результаты измерений были получены усреднением независимых измерений, выполненных двумя рентгенологами. В случае значимого расхождения результатов оценки степени поражения паренхимы или измерения магистральных сосудов (более 2 мм) учитывалось мнение третьего врача-рентгенолога со стажем работы 15 лет.

Основной исход исследования

Оценить корреляцию между различными измеряемыми параметрами магистральных сосудов средостения (ЛА, Ао) и их производной величиной с объёмом поражения лёгочной паренхимы и зависимостью от возраста.

Дополнительные исходы исследования

Оценка взаимосвязи между диаметром восходящей Ао и возрастом пациента, что способно подтвердить ранее установленные закономерности.

Анализ в подгруппах

В ходе исследования пациенты обоих полов распределены по 4 группам в зависимости от объёма поражения лёгких (КТ 1–4) и трём возрастным диапазонам (до 50 лет, от 51 до 69 лет, старше 70 лет).

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов № 2/2021 от 18 февраля 2021 г.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие о проведении медицинского вмешательства (КТ-исследования) и использовании своих медицинских данных в научных целях.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного обеспечения StatSoft Statistica 12. Определение необходимого объёма выборки осуществляли по номограмме Альтмана (при мощности 0,8 и уровне значимости 0,05). Обследование более 500 пациентов позволило нам получить минимально достаточный размер выборки для получения статистически значимых результатов. Проверка на нормальность распределения количественных данных проведена с использованием критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. С учётом отличного от нормального распределения показателей ЛА и Ао в ряде изученных групп, а также разного числа пациентов, распределённых по группам, оценка

достоверности различий была выполнена с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса (К-У), непараметрического аналога ANOVA и медианного теста. Для дополнительной оценки связи ряда изученных показателей размеров магистральных сосудов средостений был применён непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). При анализе различий между группами применяли таблицы 2×2, непараметрический F-критерий Фишера. Уровень значимости (p) во всех тестах соответствовал $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Проанализированы КТ-исследования 511 пациентов, средний возраст 57 ± 12 лет, медианный возраст 59 лет; IQR 49,0–65,0 лет; min 31 год, max 84 года; мужчин 52,2%, женщин 47,8%. Распределение пациентов по полу, степени поражения лёгких и возрастным интервалам представлено в табл. 1. КТ-изображения пациентов с разным объёмом поражения паренхимы лёгких и соответствующими измерениями лёгочной артерии представлены на рис. 3.

Основные результаты исследования

Получены следующие достоверные закономерности: увеличение диаметра ЛА от степени поражения лёгких (К-У $p < 0,001$; медианный тест, $p < 0,001$); увеличение диаметра Ао от возраста пациента (К-У $p < 0,001$; МТ $p < 0,001$); повышение отношения ЛА/Ао в зависимости от тяжести поражения лёгких (К-У $p < 0,001$; МТ $p = 0,008$) и снижение данного показателя от возраста (К-У $p < 0,001$; МТ $p < 0,001$). Корреляция небольшого увеличения диаметра лёгочного ствола с возрастом (К-У $p = 0,094$; МТ $p = 0,311$) недостоверна, как и незначительное увеличение диаметра аорты от степени поражения лёгких (К-У $p = 0,061$; МТ $p = 0,165$).

В соответствии с результатами, представленными на рис. 4, определены следующие коэффициенты корреляции Спирмена (между диаметром ЛА и степенью тяжести поражения): по всей выборке — $\rho = 0,268$; $p < 0,005$; до 50 лет — $\rho = 0,245$; $p < 0,005$; от 50 до 70 лет — $\rho = 0,229$; $p < 0,005$; 70 лет и старше — $\rho = 0,374$; $p < 0,005$, т.е. отмечена слабая положительная связь. При анализе различий по одностороннему F-критерию Фишера показано

достоверное расширение лёгочной артерии (более 29 мм) у пациентов с тяжёлым течением пневмонии (КТ 3–4); табл. 2.

Дополнительные результаты исследования

В качестве дополнительных результатов, полученных в ходе исследования, можно отметить следующие наблюдения: в группе пациентов старшего возраста (>70 лет) тяжёлое течение заболевания COVID-19 (КТ 3–4) отмечалось чаще (37%). В возрастной группе (<50 лет) реже развивалось тяжёлое течение заболевания (21%). В средней возрастной группе (50–69 лет) количество случаев тяжёлого течения заболевания занимало промежуточное значение (32%).

Следует также отметить, что увеличение диаметра лёгочной артерии от КТ-1 до КТ-4 составило 12,9% (рассчитанное как отношение разности величин к половине суммы), при этом отношение среднего квадратичного отклонения к средним величинам ЛА составило 13,5%. Для отношения ЛА/Ао относительное увеличение составило 8,3%, а отношение среднего квадратичного отклонения к средним показателям — 11,9%. По этим оценочным показателям увеличение диаметра ЛА более выражено связано с увеличением степени КТ, чем отношение ЛА/Ао при меньшей разнице коэффициента

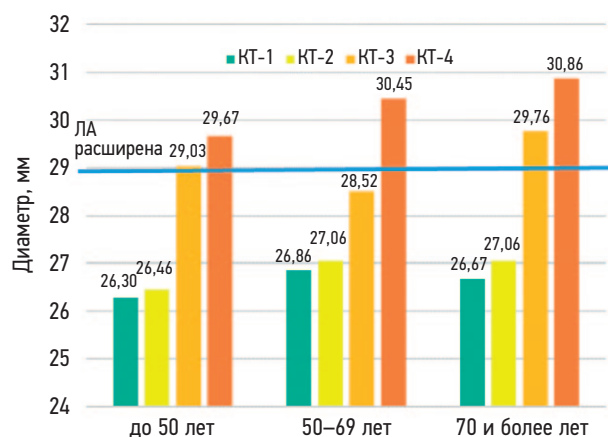


Рис. 4. Зависимость диаметра лёгочной артерии от возраста и тяжести поражения лёгких при COVID-19.

КТ 1–4 — адаптированная шкала для визуальной оценки зависимости тяжести общего состояния пациента от характера и выраженности рентгенологических признаков изменений в лёгких при COVID-19; ЛА — лёгочная артерия.

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по полу (М — мужчины), возрасту и степени тяжести течения пневмонии по шкале КТ 1–4

Показатель	КТ-1	КТ-2	КТ-3	КТ-4	Всего, n
I группа (до 50 лет)	47 (34 М)	56 (38 М)	19 (14 М)	9 (9 М)	131 (95 М)
II группа (50–69 лет)	84 (36 М)	127 (56 М)	78 (39 М)	24 (19 М)	313 (150 М)
III группа (70 и более лет)	24 (8 М)	18 (4 М)	16 (4 М)	9 (6 М)	67 (22 М)
Всего, n	155 (78 М)	201 (98 М)	113 (57 М)	42 (34 М)	511 (267 М)

Таблица 2. Распределение обследованных пациентов по возрастным интервалам, тяжести течения пневмонии и расширению лёгочной артерии

Возрастной интервал, лет	Показатель			
	Тяжесть КТ	ЛА <29 мм	ЛА ≥29 мм	ЛА ≥29 мм, %
До 50*	КТ 3–4	10	18	64,3
	КТ 1–2	80	23	22,3
50–69**	КТ 3–4	47	51	52,0
	КТ 1–2	145	62	29,9
70 и более***	КТ 3–4	10	19	65,5
	КТ 1–2	30	16	34,8

Примечание. Различия достоверны: * $p < 0,0001$; ** $p = 0,0001$, *** $p = 0,0089$ (F-критерий Фишера). КТ — компьютерная томография; КТ 1–4 — адаптированная шкала для визуальной оценки зависимости тяжести общего состояния пациента от характера и выраженности рентгенологических признаков изменений в лёгких при COVID-19; ЛА — лёгочная артерия.

вариации. Таким образом, оценивать изменения ЛА предпочтительнее по данному показателю изолированно, чем по отношению ЛА/Ао.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений при выполнении бесконтрастной компьютерной томографии грудной клетки у пациентов не отмечалось. Исследования проводились по стандартному бесконтрастному протоколу для диагностики заболеваний органов грудной клетки.

Нежелательные явления, связанные с использованием мобильного компьютерного томографа Airo TruCT, не отмечены. Лучевая нагрузка не превышала значений, характерных для стационарных компьютерных томографов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе работы были изучены взаимосвязи диаметров лёгочной артерии, аорты и их отношения у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19-ассоциированной пневмонии в зависимости от принадлежности к возрастным группам. Выявлена достоверная положительная взаимосвязь между диаметром лёгочного ствола и объёмом поражения паренхимы лёгких при COVID-19. Показано недостоверное увеличение диаметра лёгочного ствола от возраста. Отмечалось достоверное расширение аорты в старших возрастных группах, при этом без связи с увеличением тяжести заболевания.

Обсуждение основного результата исследования

Показано равномерное, но недостоверное увеличение диаметра лёгочного ствола от возраста (см. рис. 4). Значения для возрастных интервалов до 50 лет; 50–69 лет; 70 и более лет были $27,0 \pm 3,6$; $27,6 \pm 3,8$; $28,2 \pm 4,1$ мм (среднее $\pm$ среднее квадратичное отклонение) соответственно. Однако было показано достоверное увеличение диаметра ЛА от степени тяжести поражения паренхимы

лёгких при COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонии (см. рис. 4). Для степеней КТ 1–4 были определены следующие средние значения ЛА: $26,7 \pm 3,4$; $26,9 \pm 3,4$; $28,8 \pm 4,1$; $30,4 \pm 4,4$ мм соответственно. Для диаметра аорты были показаны обратные закономерности. Отмечалось достоверное изменение (увеличение) диаметра аорты с возрастом — $31,2 \pm 3,7$; $34,6 \pm 3,9$; $34,8 \pm 5,6$ мм для определённых выше возрастных интервалов. Отмечалось недостоверное изменение (увеличение) диаметра аорты с нарастанием степени тяжести поражения лёгких (КТ 1–4): $33,3 \pm 4,9$; $33,7 \pm 4,2$; $34,2 \pm 3,9$; $34,6 \pm 4,3$ мм. Производный параметр — отношение ЛА/Ао — демонстрировал достоверное изменение (снижение) с возрастом ($0,87 \pm 0,11$; $0,80 \pm 0,12$; $0,82 \pm 0,15$ отн. ед. соответственно), обусловленное выраженным увеличением диаметра Ао с возрастом и незначительным увеличением диаметра лёгочной артерии. Достоверным было также изменение (увеличение) показателя ЛА/Ао при увеличении степени поражения лёгочной ткани (КТ 1–4): $0,81 \pm 0,13$; $0,81 \pm 0,11$; $0,85 \pm 0,14$; $0,88 \pm 0,12$ отн. ед. соответственно.

Полученные средние показатели диаметра ЛА и отношения ЛА/Ао в группе КТ-1 с наименьшим объёмом поражения ($26,7 \pm 3,4$; $0,81 \pm 0,13$) оказались несколько выше средних показателей, определённых как норма во Фремингемском кардиологическом исследовании [14], где были определены средние показатели размера ЛА — $25,1 \pm 2,8$ мм, среднего отношения ЛА/Ао — $0,77 \pm 0,09$. Возможно, это связано с методическими особенностями: наши измерения были выполнены без кардиосинхронизации, что могло привести к увеличению измеренных диаметров сосудов и непропорциональному делению исследованных групп по полу. Средний измеренный диаметр аорты в группе пациентов до 50 лет ($31,2 \pm 3,7$ мм) был хорошо сопоставим с результатами в обзоре [15], посвящённом возрастным измерениям аорты ($31,1 \pm 4$ мм), где также отмечается увеличение диаметра аорты с возрастом вследствие снижения эластичности стенок сосуда.

Группы с тяжёлым течением коронавирусной инфекции (КТ 3–4) (см. рис. 2, b, d, f, h) демонстрировали

статистически достоверное повышение доли пациентов с расширением диаметра лёгочной артерии более 29 мм для всех возрастных диапазонов (см. табл. 2). В среднем эта группа пациентов составляла 60,6%, что вдвое больше среднего количества пациентов с расширением ЛА более 29 мм в группах с лёгким течением COVID-19 (КТ 1–2).

Полученные нами данные хорошо согласуются с ранее полученными результатами [9], где было достоверно показано, что лёгочная артерия расширяется у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией по сравнению с данными до заболевания, и также достоверно увеличивается отношение ЛА/Ао, однако связь данных показателей с тяжестью течения пневмонии была невыраженной.

Пороговые показатели диаметра ЛА, выше которых можно достоверно утверждать о формировании лёгочной гипертензии, различны. Например, верхние границы диаметра ЛА, выше которых у пациентов отмечалась одышка, составляли 29 мм у мужчин и 27 мм у женщин, критическое отношение ЛА/Ао составило 0,9 [13, 16]. В другом исследовании предложены показатели ЛА 29 мм, а отношение ЛА/Ао — как критерии, выше которых может быть диагностирована лёгочная гипертензия, при этом показана высокая чувствительность, но недостаточная специфичность данных значений [14]. Другой предложенный порог 31,5 мм, выше которого регистрируется лёгочная гипертензия, также показал низкую специфичность [14]. В руководстве по диагностике и лечению лёгочной гипертензии отмечается пороговый уровень 29 мм [17].

Таким образом, выбранный порог 29 мм обоснован, но, возможно, будет скорректирован при получении дополнительных данных по оценке давления в лёгочной артерии, например, при ультразвуковых измерениях [18]. Полученные нами данные о статистически достоверно большем количестве пациентов с диаметром ЛА более 29 мм в группах пациентов с тяжёлым течением (см. табл. 2) свидетельствуют о возможном вкладе формирования лёгочной гипертензии в более тяжёлое течение заболевания.

Исследованный нами показатель ЛА/Ао не продемонстрировал превышения пороговых значений 0,9 и 1 [9] и достигал максимальных величин $0,88 \pm 0,12$ в группе пациентов со степенью поражения лёгких КТ-4. Достоверное увеличение данного показателя соответствует результатам, полученным в работе Р. Spagnolo и соавт. [9]. Подчёркивая клиническую значимость расширения ЛА, авторы приводят достоверные данные об увеличении диаметра ЛА и соотношения диаметра ЛА/Ао у пациентов с летальным исходом по сравнению с выздоровевшими. В данной публикации была отмечена слабая положительная корреляция между степенью поражения лёгких (также разделённых по степени тяжести 1–4) и увеличением диаметра ЛА. Было показано достоверное

расширение диаметра ЛА у обследованных пациентов по сравнению с состоянием до развития пневмонии, однако объём выборки был небольшим (45 пациентов). Необходимость коррективы расширения ЛА с определением отношения ЛА/Ао подтверждается достоверно меньшим, но достаточно высоким количеством пациентов с расширением ЛА в когорте с малым объёмом поражения (до 50%); см. табл. 2. Применение этого критерия целесообразно для исключения конституционально обусловленной широкой ЛА. Но этот вспомогательный сравнительный критерий малоэффективен, если пациент входит в возрастную категорию старше 50 лет и имеет гипертоническую болезнь, поскольку аорта также расширяется вследствие повреждения соединительнотканного каркаса стенки [15].

Эффективность измерения лёгочной артерии как прогностического признака лёгочной гипертензии и дополнительного маркера тяжести подтверждается преимущественным билатеральным процессом поражения лёгочной ткани [9]. Лёгочная артерия аккумулирует нарастающее гемодинамическое неблагополучие в малом круге, являясь дополнительным предиктором тяжести течения COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонии. Расширение ЛА, отмеченное в виде достоверной связи с объёмом поражения паренхимы, вероятно, обусловлено нарастающей лёгочной гипертензией.

Известно, что аутоиммунные заболевания в лёгких проявляются признаками интерстициальной пневмонии, а лёгочная гипертензия развивается, например, на фоне прогрессирования идиопатического лёгочного фиброза за счёт массивного интерстициального поражения лёгких [19]. Нормальная архитектура лёгочных сосудов деформируется вследствие массивного воспаления лёгочного интерстиция. Сужение капилляров и нарушение целостности эндотелия приводит к микротромбообразованию и склерозу мелких сосудов и, как следствие, повышению гидравлического сопротивления, формируется лёгочная гипертензия [20]. Развитие COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонии обусловлено высоким уровнем экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) в альвеолярных клетках II типа в лёгких, которые являются мишенью спайкового антигена вируса SARS-CoV-2, что является причиной развития интерстициального поражения лёгких [11, 12]. Приводящим к микротромбообразованию поражающим фактором может быть как непосредственное поражение эндотелия сосудов вследствие экспрессирования в них рецептора АПФ2 [15, 20, 21], так и возможное вторичное иммунное поражение сосудистого русла и развитие отёка и экссудации. Этому способствует обширное накопление компонентов комплемента в стенках альвеол, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток капилляров лёгких и последующей активации свёртывания [20]. Истощение рецепторной системы АПФ2 в сосудистом русле лёгких может способствовать

эндотелиальной дисфункции и воспалению, а также обострять течение атеросклероза и диабетической ангиопатии [15, 20], а при COVID-19 — обуславливать отсроченные негативные реакции в виде прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов.

Сообщается о феномене VES (vascular enlargement sign) — признаке расширенных сосудов при COVID-19-пневмонии, однако данный феномен не был глубоко изучен, и в нескольких доступных исследованиях сообщалось о его непостоянной распространённости. Отмечается, что данный признак встречается у 76,9% пациентов с признаками вирусной пневмонии [7, 10].

Наличие лёгочной гипертензии вне зависимости от причин, которые её вызвали, оказывает вторичное негативное влияние на течение вирусной пневмонии, особенно при массивных поражениях лёгких.

Продemonстрированное в работе расширение лёгочного ствола от степени тяжести поражения паренхимы лёгких позволяет рассматривать формирование лёгочной гипертензии как один из важных признаков тяжести течения COVID-19-ассоциированной пневмонии. Установленная закономерность позволит более дифференцированно подходить к прогнозу исходов данного инфекционного заболевания, разработать эффективные методы терапии и выделить популяционные группы риска тяжёлого течения заболевания, требующие повышенного внимания клиницистов.

Ограничения исследования

Исследование не отвечает на вопрос, является ли лёгочная гипертензия, отмеченная как расширение лёгочной артерии, исходным состоянием, или она развивается на фоне течения коронавирусной инфекции. В рамках данной работы не проводились измерения диаметра ЛА у пациентов различных возрастов без признаков вирусной пневмонии для оценки популяционной встречаемости лёгочной гипертензии (расширение лёгочной артерии). Данные о популяционной распространённости лёгочной гипертензии и расширении ЛА представлены в работе [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы показаны статистически значимая положительная связь между расширением лёгочной артерии и степенью тяжести поражения лёгких при COVID-19-ассоциированной пневмонии во всех возрастных группах; статистически значимо более высокое число пациентов с расширением лёгочной артерии более 29 мм

(признаки лёгочной гипертензии) и тяжёлой степенью поражения паренхимы лёгких (КТ 3–4). Полученные закономерности требуют дальнейшего изучения, что позволит более дифференцированно подходить к прогнозу исходов данного инфекционного заболевания, разработать эффективные методы терапии и выделить группы риска пациентов с тяжёлым течением заболевания, требующие повышенного внимания клиницистов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А.Ф. Алиев — идея и дизайн исследования, сбор, обработка и анализ данных; Н.Д. Кудрявцев — дизайн исследования, сбор, обработка и анализ данных; А.В. Петрайкин — дизайн исследования, обработка и анализ данных; З.Р. Артюкова — обработка данных; А.С. Шкода, С.П. Морозов — дизайн исследования, анализ данных. 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).

Благодарности. Выражаем благодарность доктору физико-математических наук Ф.К. Алиеву и кандидату педагогических наук Т.И. Алиевой за помощь в статистической обработке данных, первичный фокус группы пациентов и советы по дизайну исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Authors' contribution. A.F. Aliyev — research idea and design, data collection, processing and analysis; N.D. Kudryavtsev — research design, data collection, processing and analysis; A.V. Petraykin — research design, data processing and analysis; Z.R. Artyukova — data processing; A.S. Skoda, S.P. Morozov — research design, data analysis. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgments. We express our gratitude to Fuzuli K. Aliyev, Doctor of Physical and Mathematical Sciences and Tatiana I. Alieva, Candidate of Pedagogical Sciences for help in statistical data processing, primary focus of patients' groups and advice on study design.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., и др. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт

№ ЦДТ-2020-II. Версия 2 от 17.04.2020. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 65. Москва: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. 78 с.

2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2020). 2020. 261 с.
3. Фомин В.В., Терновой С.К., Серова Н.С. Рекомендации по лучевой диагностике у пациентов с COVID-19 (опыт Сеченовского Университета) // *REJR*. 2020. Т. 10, № 2. С. 8–13. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-8-13
4. Henkel M., Weikert T., Marston K., et al. Lethal COVID-19: radiological-pathological correlation of the lungs // *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020. Vol. 2, N 6. P. e200406. doi: 10.1148/ryct.2020200406
5. Sun Z., Zhang N., Li Y., et al. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19 // *Quant Imaging Med Surg*. 2020. Vol. 10, N 5. P. 1058–1079. doi: 10.21037/qims-20-564
6. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients // *AJR Am J Roentgenol*. 2020. Vol. 215, N 1. P. 87–93. doi: 10.2214/AJR.20.23034
7. Qanadli S.D., Beigelman-Aubry C., Rotzinger D.C. Vascular changes detected with thoracic CT in coronavirus disease (COVID-19) might be significant determinants for accurate diagnosis and optimal patient management // *AJR Am J Roentgenol*. 2020. Vol. 215, N 1. P. 15. doi: 10.2214/AJR.20.23185
8. Li X., Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it "typical" ARDS? // *Crit Care*. 2020. Vol. 24, N 1. P. 198. doi: 10.1186/s13054-020-02911-9
9. Spagnolo P., Cozzi A., Foà R.A., et al. CT-derived pulmonary vascular metrics and clinical outcome in COVID-19 patients // *Quant Imaging Med Surg*. 2020. Vol. 10, N 6. P. 1325–1333. doi: 10.21037/qims-20-546
10. Lv H., Chen T., Pan Y., et al. Pulmonary vascular enlargement on thoracic CT for diagnosis and differential diagnosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Ann Transl Med*. 2020. Vol. 8, N 14. P. 878–878. doi: 10.21037/atm-20-4955
11. Chang Y.C., Yu C.J., Chang S.C., et al. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: Evaluation with thin-section CT // *Radiology*. 2005. Vol. 236, N 3. P. 1067–1075. doi: 10.1148/radiol.2363040958
12. Prokop M., van Everdingen W., van Rees Vellinga T., et al. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19-definition and evaluation // *Radiology*. 2020. Vol. 296, N 2. P. E97–E104. doi: 10.1148/radiol.2020201473
13. Corson N., Armato S.G., Labby Z.E., et al. CT-based pulmonary artery measurements for the assessment of pulmonary hypertension // *Acad Radiol*. 2014. Vol. 21, N 4. P. 523–530. doi: 10.1016/j.acra.2013.12.015
14. Truong Q.A., Massaro J.M., Rogers I.S., et al. Reference values for normal pulmonary artery dimensions by noncontrast cardiac computed tomography the Framingham heart study // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012. Vol. 5, N 1. P. 147–154. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.968610
15. Collins J.A., Munoz J.V., Patel T.R., et al. The anatomy of the aging aorta // *Clin Anat*. 2014. Vol. 27, N 3. P. 463–466. doi: 10.1002/ca.22384
16. Compton G.L., Florence J., MacDonald C., et al. Main pulmonary artery-to-ascending aorta diameter ratio in healthy children on MDCT // *AJR Am J Roentgenol*. 2015. Vol. 205, N 6. P. 1322–1325. doi: 10.2214/AJR.15.14301
17. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, N 1. P. 67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
18. Parasuraman S., Walker S., Loudon B.L., et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography — A comprehensive review // *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016. Vol. 12. P. 45–51. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.05.011
19. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации // Пульмонология. 2016. Т. 26, № 4. С. 399–419. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419
20. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия лёгких. Атлас. 2-е изд., испр. и доп. Серия монографий Российского респираторного общества / под ред. А.Г. Чучалина. Москва: Атмосфера, 2011. 111 с.
21. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A., et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, N 6. P. 1517–1519. doi: 10.1111/jth.14844

REFERENCES

1. Morozov SP, Protsenko DN, Smetanina SV, et al. Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: preprint No. CDT-2020-II. Version 2 from 17.04.2020. The series "Best practices of radiation and instrumental diagnostics". Issue 65. Moscow: Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 2020. 78 p. (In Russ).
2. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19): Temporary methodological recommendations. Version 10 (08.02.2020). 2020. 261 p. (In Russ).
3. Fomin VV, Ternovoy SK, Serova NS. Radiological guidelines in patients with COVID-19 (Sechenov University experience). *REJR*. 2020;10(2):8–13. (In Russ). doi: 21569/2222-7415-2020-10-2-8-13
4. Henkel M, Weikert T, Marston K, et al. Lethal COVID-19: radiological-pathological correlation of the lungs. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(6):e200406. doi: 10.1148/ryct.2020200406
5. Sun Z, Zhang N, Li Y, et al. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(5):1058–1079. doi: 10.21037/qims-20-564
6. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87–93. doi: 10.2214/AJR.20.23034
7. Qanadli SD, Beigelman-Aubry C, Rotzinger DC. Vascular changes detected with thoracic CT in coronavirus disease (COVID-19) might be significant determinants for accurate diagnosis and optimal patient management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):15. doi: 10.2214/AJR.20.23185

8. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it "typical" ARDS? *Crit Care*. 2020;24(1):198. doi: 10.1186/s13054-020-02911-9
9. Spagnolo P, Cozzi A, Foà RA, et al. CT-derived pulmonary vascular metrics and clinical outcome in COVID-19 patients. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(6):1325–1333. doi: 10.21037/qims-20-546
10. Lv H, Chen T, Pan Y, et al. Pulmonary vascular enlargement on thoracic CT for diagnosis and differential diagnosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020; 8(14):878–878. doi: 10.21037/atm-20-4955
11. Chang YC, Yu CJ, Chang SC, et al. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: Evaluation with thin-section CT. *Radiology*. 2005;236(3):1067–1075. doi: 10.1148/radiol.2363040958
12. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19-definition and evaluation. *Radiology*. 2020;296(2):E97–E104. doi: 10.1148/radiol.2020201473
13. Corson N, Armato SG, Labby ZE, et al. CT-based pulmonary artery measurements for the assessment of pulmonary hypertension. *Acad Radiol*. 2014;21(4):523–530. doi: 10.1016/j.acra.2013.12.015
14. Truong QA, Massaro JM, Rogers IS, et al. Reference values for normal pulmonary artery dimensions by noncontrast cardiac computed tomography the framingham heart study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(1):147–154. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.968610
15. Collins JA, Munoz JV, Patel TR, et al. The anatomy of the aging aorta. *Clin Anat*. 2014;27(3):463–466. doi: 10.1002/ca.22384
16. Compton GL, Florence J, MacDonald C, et al. Main pulmonary artery-to-ascending aorta diameter ratio in healthy children on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(6):1322–1325. doi: 10.2214/AJR.15.14301
17. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
18. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography — A comprehensive review. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016;12:45–51. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.05.011
19. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov ZR, et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis federal clinical guidelines. *Pulmonology*. 2016;26(4):399–419. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419
20. Chernyaev AL, Samsonova MV. Pathological anatomy of the lungs. Atlas. 2nd ed., revised and updated. A series of monographs of the Russian Respiratory Society. Ed. by A.G. Chuchalin. Moscow: Atmosfera; 2011. 111 p. (In Russ).
21. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1517–1519. doi: 10.1111/jth.14844

ОБ АВТОРАХ

* **Алиев Александр Физулиевич**, к.м.н.;
адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Стромынка, д. 10;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3282-0567>;
eLibrary SPIN: 7891-9314; e-mail: alijealex83@gmail.com

Кудрявцев Никита Дмитриевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4203-0630>;
eLibrary SPIN: 1125-8637; e-mail: n.kudryavtsev@npcmr.ru

Петрайкин Алексей Владимирович, к.м.н., доцент;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1694-4682>;
eLibrary SPIN: 6193-1656; e-mail: alexeypetraikin@gmail.com

Артюкова Злата Романовна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2960-9787>;
eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: zlartyukova@gmail.com

Шкода Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>

Морозов Сергей Павлович, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6545-6170>;
eLibrary SPIN: 8542-1720; e-mail: morozov@npcmr.ru

AUTHORS' INFO

* **Alexander F. Aliev**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 10 Stromynka str., Moscow, 107076, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3282-0567>;
eLibrary SPIN: 7891-9314; e-mail: alijealex83@gmail.com

Nikita D. Kudryavtsev, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4203-0630>;
eLibrary SPIN: 1125-8637; e-mail: n.kudryavtsev@npcmr.ru

Alexey V. Petraikin, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1694-4682>;
eLibrary SPIN: 6193-1656; e-mail: alexeypetraikin@gmail.com

Zlata R. Artyukova, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2960-9787>;
eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: zlartyukova@gmail.com

Andrey S. Shkoda, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>

Sergey P. Morozov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6545-6170>;
eLibrary SPIN: 8542-1720; e-mail: morozov@npcmr.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76511>

Наблюдения доплеровского мерцающего артефакта: база данных радиочастотных ультразвуковых сигналов

Д.В. Леонов^{1, 2}, Р.В. Решетников^{1, 3}, Н.С. Кульберг^{1, 4}, А.А. Насибуллина², А.И. Громов⁵¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация² Национальный исследовательский университет МЭИ, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация⁴ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Мерцающий артефакт в доплеровских режимах ультразвукового исследования проявляется быстрой хаотической сменой окрашенных пикселей на экране прибора. Явление, которое можно использовать в качестве полезного диагностического признака, исследовано недостаточно. Большинство предположений о причинах артефакта сделаны на основании изображений с экрана ультразвукового прибора без глубокого изучения свойств принимаемых сигналов.

Материалы и методы. Радиочастотные ультразвуковые сигналы были записаны при исследовании фантомов. Исследовались как объекты, приводящие к появлению мерцающего артефакта на экране прибора, так и имитации сосудов и мягких тканей. Сбор данных проводился с июля 2016 по март 2021 г. Данные получены при помощи исследовательского ультразвукового прибора «Сономед-500» с датчиками 7,5 L38 и 3,4 C60.

Содержимое базы данных. Представлена база данных, содержащая радиочастотные сигналы, полученные с выхода формирователя луча из приёмного тракта ультразвукового медицинского диагностического прибора в режиме цветного доплеровского картирования и В-режиме. Представленные в базе данных сигналы содержат признаки мерцающего артефакта. База состоит из исследований пяти различных фантомов общим объёмом 10,5 ГБ. Радиочастотные данные сохранены в бинарном виде. Настройки сканирования, необходимые для анализа радиочастотных данных, содержатся в текстовых файлах. Каждое исследование сопровождается примером характерной сонограммы в графическом формате. База данных доступна по адресу: https://mosmed.ai/datasets/ultrasound_doppler_twinkling_artifact.

Доступность кода. Для просмотра и анализа базы данных к архиву прилагаем разработанную нами программу TwinklingDatasetDisplay. Доступен исходный код программы: <https://github.com/Center-of-Diagnostics-and-Telemedicine/TwinklingDatasetDisplay.git>.

Условия использования. База данных может быть использована для разработки и тестирования алгоритмов обработки ультразвуковых сигналов. Доступ к базе данных и коду для её просмотра открыт для всех желающих.

Ключевые слова: цветная ультразвуковая доплерография; мерцающий артефакт; база данных; «сырые» радиочастотные данные; ультразвуковые фантомы.

Как цитировать

Леонов Д.В., Решетников Р.В., Кульберг Н.С., Насибуллина А.А., Громов А.И. Наблюдения доплеровского мерцающего артефакта: база данных радиочастотных ультразвуковых сигналов // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 3. С. 261–276. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76511>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76511>

Doppler twinkling artifact observations: an open-access database of raw ultrasonic signals

Denis V. Leonov^{1,2}, Roman V. Reshetnikov^{1,3}, Nikolay S. Kulberg^{1,4}, Anastasia A. Nasibullina², Alexandr I. Gromov⁵

¹ Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² National Research University Moscow Power Engineering Institute, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Federal Research Center Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

⁵ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Doppler twinkling artifact is a rapid change of colors seen in CFI-mode in the presence of kidney stones and calculi. Therefore, numerous researchers use the twinkling artifact as a diagnostic sign. However, this phenomenon is under-researched, because most assumptions concerning its causes are made based on pure visual observations of the scanner's screen leaving the important steps of signal transformation hidden behind the "black box" curtains of ultrasound machines.

MATERIALS AND METHODS: Raw radiofrequency ultrasound signals were recorded in the phantom studies. The recorded echoes were received from objects that create the Doppler twinkling artifact and artificial blood vessels and soft tissues imitators. The data were collected between June 2016 and March 2021. Sonomed-500 with the 7.5 L38 and 3.4 C60 probes served as the research machine for the signal capture.

Data records: We present the database containing raw radiofrequency ultrasound signals from the beam former output of the research ultrasound machine. The dataset consists of CFI and B-mode echoes recorded from twinkling objects. Therefore, this database can be useful for those who test, develop and study ultrasound signal processing algorithms. Furthermore, the database is freely available online. The 10.5 GB database consists of echoes received from five phantoms. Raw radiofrequency signals were stored in the binary files; scanning parameters were stored in text files. The database is available at: https://mosmed.ai/datasets/ultrasound_doppler_twinkling_artifact.

Code availability: The public can visualize the database content with the specially written program TwinklingDatasetDisplay available at: <https://github.com/Center-of-Diagnostics-and-Telemedicine/TwinklingDatasetDisplay.git>.

Usage notes: The database can be used to test and develop signal-processing algorithms, such as wall filtration, velocity estimation, feature extraction, speckle reduction, etc. Furthermore, the public is free to share (copy, distribute, and transmit) and remix (adapt and do derivative works) the dataset considering appropriate credit is given.

Keywords: ultrasonography; color flow imaging; Doppler twinkling artifact; dataset; raw radiofrequency signals; ultrasound phantoms.

To cite this article

Leonov DV, Reshetnikov RV, Kulberg NS, Nasibullina AA, Gromov AI. Doppler twinkling artifact observations: an open-access database of raw ultrasonic signals. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):261–276. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76511>

Received: 24.07.2021

Accepted: 24.08.2021

Published: 27.09.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76511>

多普勒观测闪烁神器：射频超声信号数据库

Denis V. Leonov^{1,2}, Roman V. Reshetnikov^{1,3}, Nikolay S. Kulberg^{1,4}, Anastasia A. Nasibullina², Alexandr I. Gromov⁵

¹ Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² National Research University Moscow Power Engineering Institute, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Federal Research Center Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

⁵ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

简评

论证。通过仪器筛网上涂漆像素的快速混乱变化，表现出多普勒模式中的闪烁伪影。不能足够地研究可用作有用的诊断特征的现象。关于工件的原因的大多数假设是基于来自超声波装置屏幕的图像而没有深入研究接收信号的性质的深度研究。

材料与方法射频超声信号记录在幽灵的研究中。这些物体导致器件屏幕上的闪烁伪像以及血管和软组织的模仿。从2016年7月到3月2021年进行数据收集使用Sonad-500研究超声仪器获得数据，具有7,5 L38和3,4 C60传感器。

内容数据库 提供了一个包含射频信号的数据库，彩色多普勒成像模式下超声医学诊断仪接收通路波束形成器输出的结果和B-式。数据库中呈现的信号包含闪烁的伪影的符号。基础包括研究五种不同幽灵的研究，总体积为10.5 GB。射频数据以二进制形式存储。分析射频数据所需的扫描设置包含在文本文件中。每项研究伴随着以图形格式的特征超声图的示例。数据库可在以下网址查阅：https://mosmed.ai/datasets/ultrasound_doppler_twinkling_artifact。

代码可用性。为了查看和分析数据库，请将我们开发的TwinklingDataSetDisplay软件添加到存档中。程序源代码可用：<https://github.com/Center-of-Diagnostics-and-Telemedicine/TwinklingDatasetDisplay.git>。

使用条款。数据库可用于开发和测试用于处理超声信号的算法。访问数据库和用于查看它的代码为每个人都打开。

关键词：彩色超声波多普拉洛林；闪烁的神器；数据库；“原始”射频数据；超声波幻影。.

引用本文

Leonov DV, Reshetnikov RV, Kulberg NS, Nasibullina AA, Gromov AI. 多普勒观测闪烁神器：射频超声信号数据库. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):261–276. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD76511>

ОБОСНОВАНИЕ

Мерцающий артефакт в режиме цветового доплеровского картирования проявляется в виде быстрой хаотической смены окрашенных пикселей на экране ультразвукового медицинского прибора. Он наблюдается в режимах, предназначенных изначально для исследования кровотока, при этом окрашиваются участки, где движение крови исключено. Клиническая значимость проблемы состоит в том, что мерцающий артефакт можно использовать в качестве дополнительного диагностического признака при поиске почечных камней, камней мочеточников и мочевого пузыря, конкрементов желчного пузыря и желчных протоков. Он может быть полезен также для обнаружения микрокальцинатов, встречающихся в новообразованиях молочной железы [1–8]. Широкая распространённость и социальная значимость этих заболеваний, возможные трудности при их выявлении с помощью традиционной ультразвуковой визуализации требуют поиска дополнительных диагностических опций, одной из которых могло бы стать умелое использование мерцающего артефакта. Стоит отметить, что выявляемость и интенсивность мерцающего артефакта весьма вариабельны и зависят от аппаратуры и настроек сканирования.

Для объяснения причины возникновения мерцающего артефакта было выдвинуто несколько конкурирующих, слабо связанных между собой гипотез [9–16]. В доказательство своих гипотез большинство авторов приводят изображения с экрана ультразвукового прибора. Фактически для авторов этих гипотез ультразвуковой прибор являлся «чёрным ящиком». Предположения о причинах мерцающего артефакта сделаны без возможности изучить все шаги обработки сигнала. Таким образом, большинство гипотез невозможно проверить по существу.

Исследователям мерцающего артефакта недостаёт анализа радиочастотных данных, несущих больше информации, чем сонограммы, на экране прибора. Для получения таких данных необходимы труднодоступные исследовательские приборы, обеспечивающие доступ к «сырым» радиочастотным сигналам. Важно, что в открытом доступе до сих пор нет наборов данных, содержащих ультразвуковые доплеровские сигналы с признаками мерцающего артефакта.

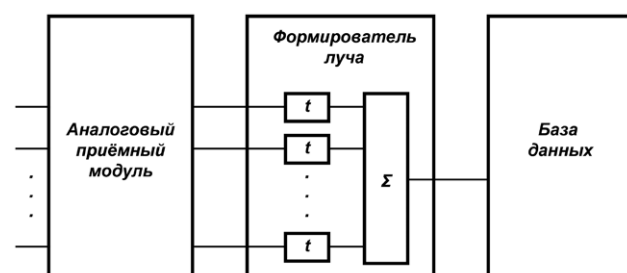


Рис. 1. Схема захвата данных.

В статье представлена открытая база радиочастотных сигналов, полученных с выхода формирователя луча из тракта предварительной обработки исследовательского ультразвукового прибора, а также инструмента для её просмотра и анализа.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

В базу включены цифровые записи наблюдений искусственных объектов (фантомов), содержащие признаки мерцающего артефакта. Для включения объекта в базу проводили исследование на двух различных ультразвуковых приборах, добываясь на обоих появления стабильной картины мерцания. В базу включены также записи потока жидкости в канале доплеровского фантома, имитирующие нормальный кровоток в сосуде.

Продолжительность сбора данных

Исследование проводилось в период с июля 2016 по июль 2021 г.

Ультразвуковое оборудование

Данные получены из трактов цветового доплеровского картирования и В-визуализации ультразвукового прибора «Сономед-500» (Спектрмед, Москва), при этом использовались линейный (7.5 L38) и конвексный (3.4 C60) датчики.

Радиочастотные сигналы, из которых формируется база данных, получены следующим образом (рис. 1). Для формирования луча по каждому направлению сканирования используются 64 элемента фазированного датчика. Все выбранные элементы излучают импульс с задержками, обеспечивающими фиксированную фокусировку передатчика. Для В-режима излучается импульс длительностью ~1 мкс, для доплеровского режима — ~4 мкс. Эхосигналы принимаются отдельно каждым элементом решётки. В аналоговом приёмном модуле они проходят усиление, после чего оцифровываются на частоте 50 МГц. Цифровые сигналы отдельных каналов суммируются в формирователе луча с задержками, обеспечивающими динамическую фокусировку. Сформированный сигнал одного луча подвергается децимации: частота оцифровки снижается до 10 МГц. Направление сканирования выбирается перекоммутацией активных элементов датчика.

Для контроля достоверности наблюдений использовали вспомогательный прибор Medison SA-8000 EX (Корея), который не обеспечивает доступ к «сырым» данным. На нём получали доплеровские изображения тестовых объектов и добывались появления мерцающего артефакта, как на основном приборе, при этом использовался линейный датчик L5-9EC и конвексный C3-7ED. Использование контрольной машины позволяло убедиться, что артефакт вызван объективными физическими процессами, происходящими на исследуемом

объекте. Это снижает вероятность ситуаций, при которых мерцание вызвано не свойствами объекта, а какими-либо особенностями одного из приборов.

Принцип получения данных в режиме цветового доплеровского картирования

Размер области цветового доплеровского картирования (ЦДК) определяется интерактивно специалистом, проводящим исследование. Каждое направление (луч) в выделенной области облучается N раз. Группа из N сигналов, полученных при облучении одного и того же участка тканей, называется доплеровской пачкой. Время для одной локализации в пределах пачки называется «медленным» временем, в отличие от «быстрого» времени, которое измеряется при получении одного луча и прямо пропорционально глубине прихода сигнала. Кровоток и прочие эффекты отслеживаются по изменениям сигналов «медленного» времени в пределах одной пачки. Если в исследуемом объекте изменений нет, эти сигналы тождественны с точностью до шумов.

В случае если для получения пачки последовательно облучать одно и то же направление, можно получить частоту повторения импульсов около 5 кГц, что неприемлемо для большинства медицинских приложений. С целью снизить частоту повторения импульсов исследуемая область разбивается на S подобластей сканирования (*sweeps*), каждая из которых состоит из M лучей (рис. 2). При получении пачки последовательно облучают лучи одной подобласти с 1-го до M -го. Таким образом, доплеровские пачки формируются параллельно для M лучей одной подобласти. Далее процесс повторяется для остальных подобластей. Частота повторения импульсов при этом снижается в M раз.

Общий размер области интереса определяет число лучей ($S \times M$). Один луч состоит из P комплексных отсчётов. Для увеличения частоты кадров иногда изменяют плотность лучей Q . Так, если $Q=2$, окно ЦДК обновляется вдвое быстрее, но информация о каждом втором луче теряется.

Все вышеперечисленные действия повторяются F раз, и таким образом формируется кинопетля, состоящая из F кадров. Полученные сигналы записываются в двоичный файл, а параметры сканирования помещаются в одноименный текстовый файл (таблица).

Исследуемые объекты и условия наблюдения

Большая часть базы данных содержит сигналы, отражённые от объектов, на которых в доплеровских режимах наблюдается мерцающий артефакт, в том числе на контрольном приборе. Это искусственные объекты: шероховатая и гладкая проволока из низкоуглеродистой, термически необработанной стали, стержни из пластика (ABS), алюминия и дерева. Объекты размещаются на фиксированных позициях в корпусе специально разработанного фантома. Корпус заполняют агар-агаром, водой, этиловым спиртом. В базу данных не включены

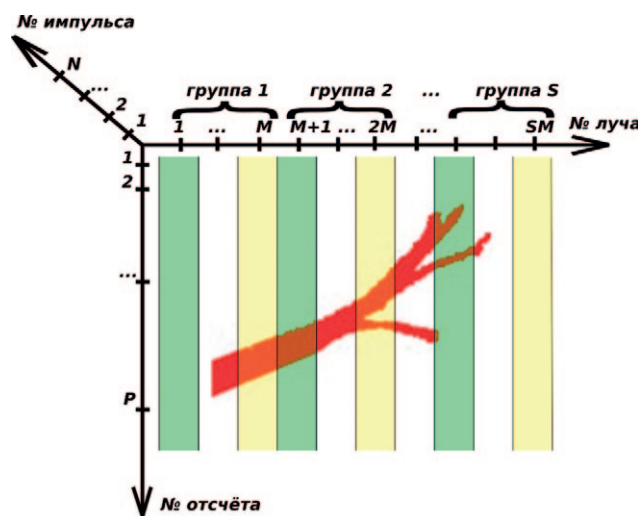


Рис. 2. Пояснение схемы сканирования в режиме цветового доплеровского картирования. Цветовая кодировка у вертикальных полос соответствует номеру луча в группе лучей (*sweep*). Красным цветом показан исследуемый сосуд.

наблюдения от почечных камней *in vitro*. Это сделано с целью, чтобы эксперименты можно было воспроизвести в независимых условиях. Для записи сигналов от движущейся жидкости использовали доплеровский фантом Gammex 1430 LE Mini-Doppler Flow System (США).

Доплеровская пачка состояла из 5; 9 или 17 импульсов. Исследования с линейным датчиком проводились на несущей частоте 7,5 МГц, мощности 74% для В-режима; для режима ЦДК несущая частота составляла 6,3 МГц, мощность 97%, частота повторения импульса 750 Гц. Исследования с конвексным датчиком проводились на несущей частоте 3,3 МГц, мощности 95% в В-режиме и на несущей частоте 3,3 МГц, мощности 98%, частоте повторения импульса 1 кГц. Частота дискретизации во всех случаях равна 10 МГц. Иные настройки, такие как межкадровое усреднение, настройки фильтра подавления колебаний стенок сосудов (*wall filter*) и прочие, не влияли на данные, поскольку данные получены из тракта предварительной обработки.

Содержимое базы данных

Резюме содержимого базы данных

Собраны и размещены в открытом доступе (по адресу https://mosmed.ai/datasets/ultrasound_doppler_twinkling_artifact) записи цифровых радиочастотных сигналов, содержащих признаки мерцающего артефакта. В базе также содержатся сигналы, полученные из областей с сосудами в фантоме Gammex, специализированных фантомов собственной разработки, отражения от тканемиметирующего материала. База данных будет полезна исследователям, изучающим алгоритмы обработки сигналов В-режима и ЦДК.

База данных включает 5 наборов исследований, различающихся по объекту исследования (рис. 3).

Таблица. Основные параметры сканирования, отображаемые в файле .rag

Параметр	Описание	Обозначение
Number of frames	Число кадров	<i>F</i>
Raw frame size	Объём памяти в байтах, занимаемый радиочастотными данными, необходимыми для построения одного кадра в дуплексном режиме В+ЦДК	-
Header size	Объём памяти в байтах, зарезервированный перед каждым лучом	-
Number of B-beams	Число лучей, используемое при получении серошкального изображения	<i>B</i>
Size of B-beam in samples	Число отсчётов, используемое при получении серошкального изображения и зависящее от глубины сканирования	<i>G</i>
Number of CF shots	Число импульсов в доплеровской пачке	<i>N</i>
Number of sweeps	Число групп лучей в режиме ЦДК. Группу лучей называют <i>sweep</i> , кадр ЦДК состоит из нескольких групп лучей	<i>S</i>
Beams in sweep	Число лучей в каждой группе	<i>M</i>
Size of CFM beam in samples	Число отсчётов в режиме ЦДК	<i>P</i>
First scan CFM beam	Позиция окна ЦДК по ширине В-изображения	-
CFM density	Плотность лучей в режиме ЦДК определяется по формуле $(b-a)/c$, где <i>a</i> и <i>b</i> — номера В-лучей, определяющих левую и правую границы окна ЦДК, <i>c</i> — количество ЦДК-лучей	<i>Q</i>
Number of CFM beams	Число лучей в режиме ЦДК	<i>S×M</i>
Number of first CFM sample	Позиция окна ЦДК по глубине относительно В-изображения	-

Примечание. ЦДК — цветное доплеровское картирование.

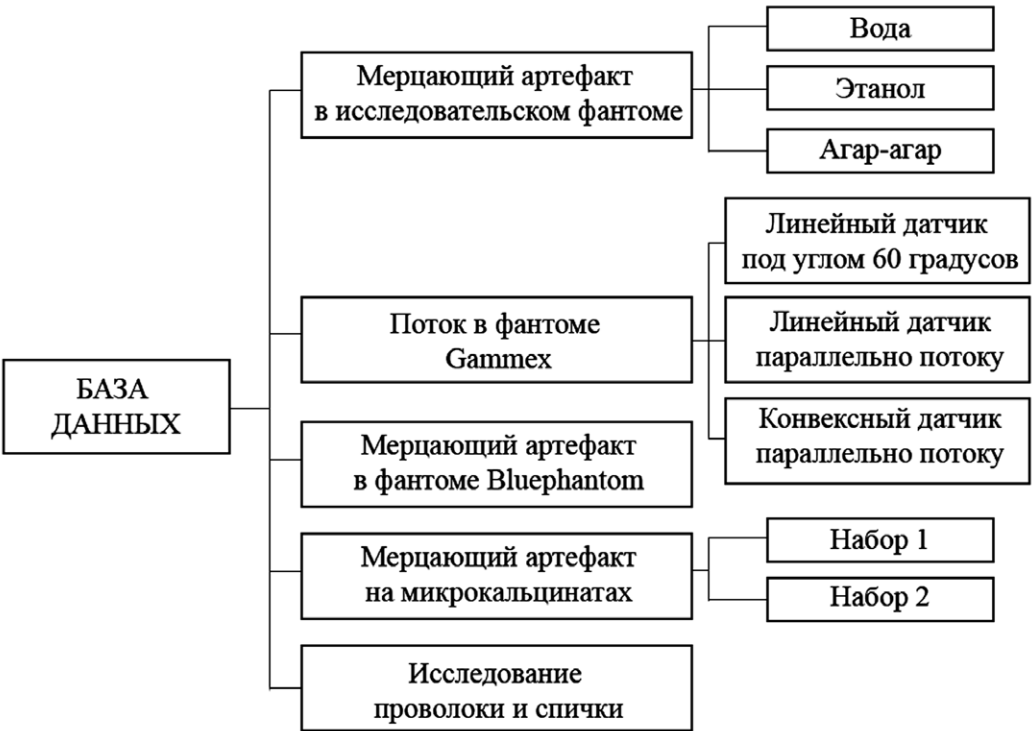


Рис. 3. Состав базы данных.

Каждое исследование представляет собой пару файлов с одинаковым именем и расширениями .dat и .rag. К записям «сырых» данных приложены изображения и видеофрагменты, иллюстрирующие возникновение мерцающего артефакта. Исследуемые

объекты и среды указаны в названиях каталогов базы данных. В названии каталога слово «linear» указывает на использование линейного датчика 7.5 L38, слово «convex» — на использование конвексного датчика 3.4 C60.

Формат файлов базы данных

Радиочастотные сигналы записаны в бинарной форме в файл с расширением .dat (рис. 4). В нём содержатся комплексные данные для построения кадра в В-режиме (B-frame) и ЦДК (CFM-frame). Действительная и мнимая часть каждого отсчёта записана в формате «32 bit little-endian (LE) signed integer». Запись проводится таким образом, что вначале записывается 20-битный заголовок, обозначенный на рис. 4 символом H, потом идут отсчёты первого луча В-изображения, обозначенные B-sample, потом заголовок и отсчёты второго и последующих лучей В-изображения.

Далее записываются отсчёты для построения ЦДК, обозначенные CFM-sample, причём сначала записывается заголовок H, потом пишутся все отсчёты по глубине, полученные для первого импульса в пачке и первого луча из первой группы (sweep). Так получаем первую строку данных ЦДК; каждая последующая строка также отделена заголовком.

Далее таким же образом записаны второй и последующие кадры. Каждому файлу .dat соответствует одноименный текстовый файл с расширением .par, содержащий информацию о параметрах сканирования (см. таблицу). В нём находятся конкретные значения величин F; G; B; F; S; N; M; P; Q.

Программа просмотра базы данных

Для просмотра и анализа предлагаемой базы данных разработана программа TwinklingDatasetDisplay. Она предназначена лишь для просмотра радиочастотных сигналов и не включает каких-либо алгоритмов обработки сигналов для ЦДК [17–30]. Все программные модули написаны на языке C++ с использованием библиотеки XRAD [31]. Программа находится в открытом доступе (<https://github.com/Center-of-Diagnostics-and-Telemedicine/TwinklingDatasetDisplay.git>). Исполняемые файлы под ОС Windows также включены в состав базы данных.

Программа TwinklingDatasetDisplay позволяет:

- открывать файлы формата .dat, используя информацию из сопровождающих файлов .par;
- формировать из данных обычное серошальное изображение В-режима;
- отображать комплексные сигналы в виде графиков в зависимости как от «быстрого», так и «медленного» времени режима ЦДК;
- применять к ним элементы спектрального анализа.

Примеры сигналов «медленного» времени, которые и определяют доплеровскую картину, представлены на рис. 5. Здесь показаны характерные графики сигналов из разных областей:

- область движения кровеемитирующей жидкости по каналу доплеровского фантома Gammex 1430 LE Mini-Doppler Flow System (видно, что действительная и мнимая части сигнала изменяются в квадратуре, что характерно для движущихся объектов; см. рис. 5, а);

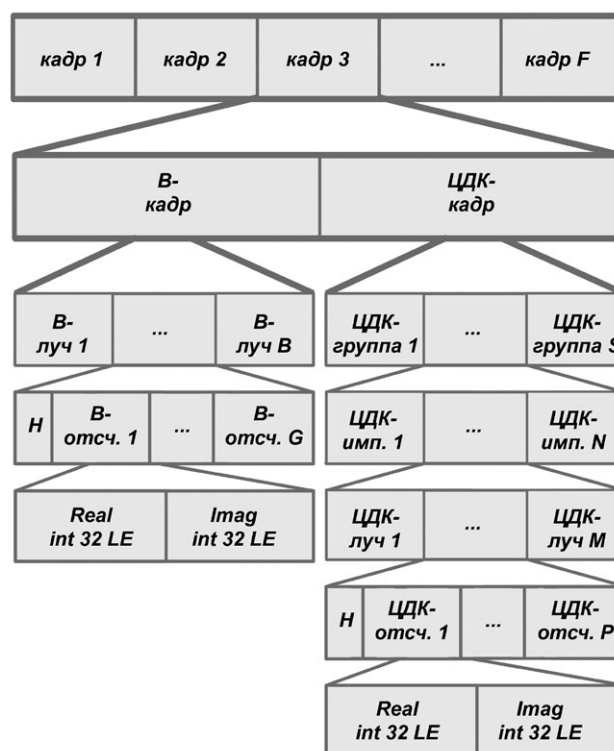


Рис. 4. Схема хранения «сырых» радиочастотных данных в файле .dat.

- область мягких тканей в отсутствии движения (после фильтрации сигнала от тканей остался лишь шум; см. рис. 5, b);
- область наблюдения мерцающего артефакта на стальной проволоке (наблюдается случайный сигнал, который отличается от шума на рис. 5, b большей дисперсией; см. рис. 5, c);
- область наблюдения мерцающего артефакта на гладком объекте (в сигнале заметна периодичность, вызванная микроколебаниями наблюдаемого объекта; см. рис. 5, d).

Состав базы данных

1. Набор исследований доплеровского фантома Gammex 1430 LE Mini-Doppler Flow System.

На рис. 6 представлен внешний вид и схема фантома; на рис. 7 приведены примеры сонограмм. При поперечном сканировании линейный датчик установлен под углом 60° к сосуду, скорость потока равна 30 см/с, данные получены при 5; 9 и 17 зондирующих импульсах в последовательности, частота повторения импульсов равна 2,5 кГц. При этом наблюдалась типичная сонограмма, которую можно видеть при исследовании сонной артерии.

При продольном сканировании линейным датчиком скорость потока устанавливалась равной 50 см/с, исследование проведено при 17 зондирующих импульсах и частоте 1 кГц. Проекция скорости, отображаемая в доплеровском режиме, была близка к нулю. Такое

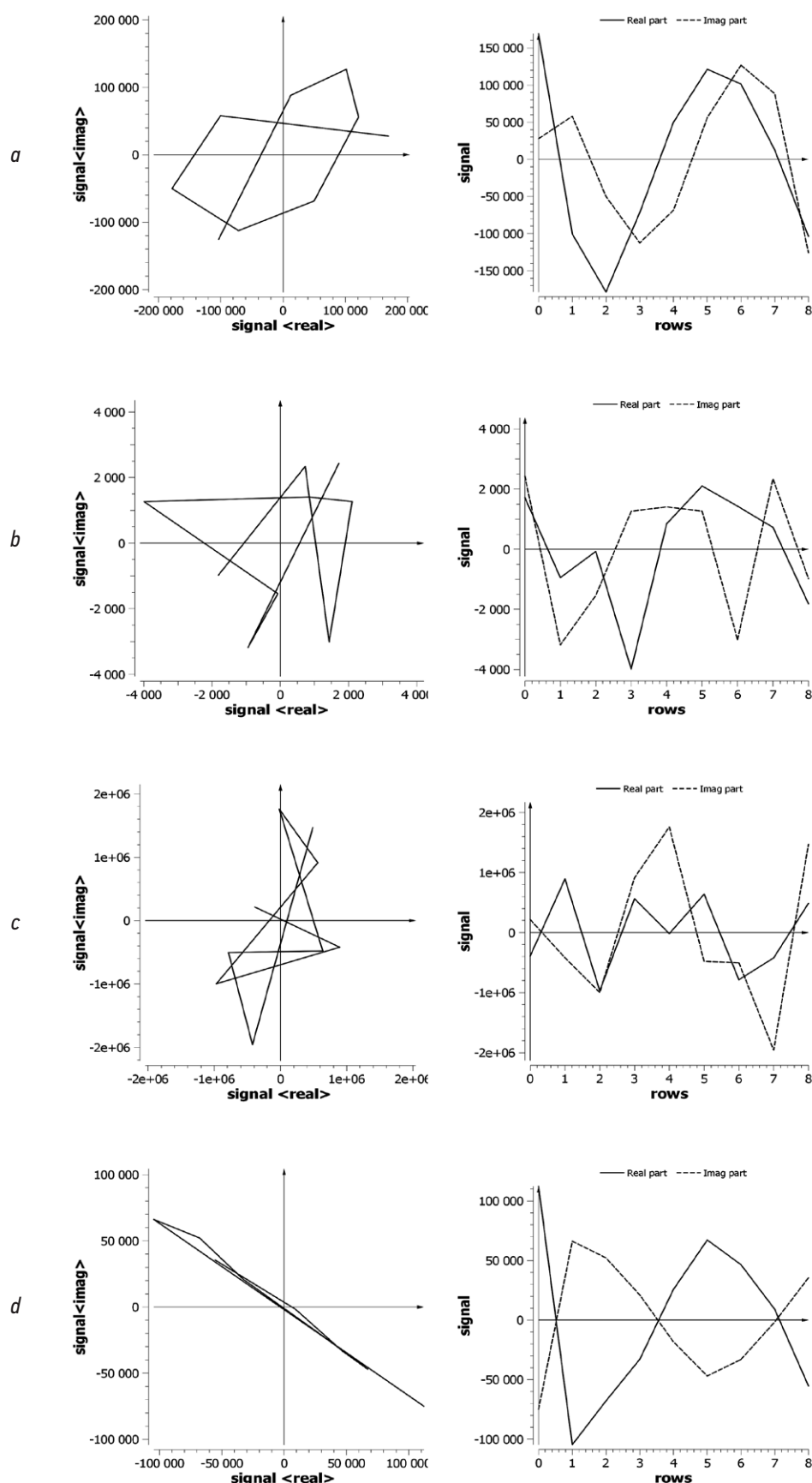


Рис. 5. Примеры визуализации радиочастотных сигналов с помощью программы TwinklingDatasetDisplay: *a* — поток жидкости в фантоме Gamtex; *b* — область мягких тканей в отсутствие движения; *c* — сигнал мерцающего артефакта на шероховатом объекте; *d* — сигнал мерцающего артефакта на гладком объекте. В левом столбце комплексные сигналы представлены в виде параметрической линии в полярных координатах (действительная часть отображается по оси абсцисс, мнимая — по оси ординат). В правом столбце показана зависимость от «медленного» времени в пределах пачки.



Рис. 6. Внешний вид и схема фантома Gammex 1430 LE Mini-Doppler.

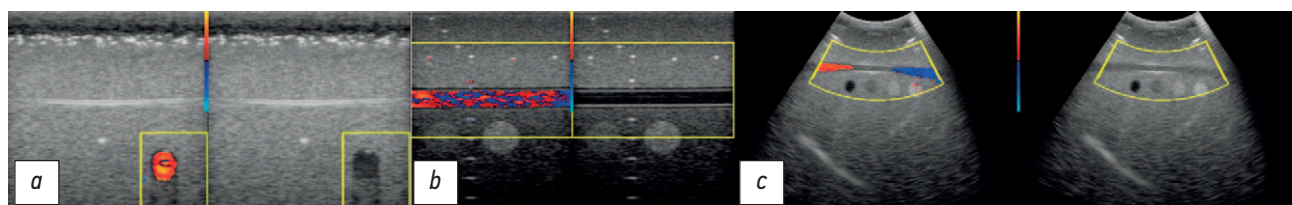


Рис. 7. Сонограммы фантома Gammex: *a* — при исследовании линейным датчиком под углом 60° к потоку; *b* — параллельно потоку; *c* — при исследовании конвексным датчиком.

исследование может быть полезно для отладки алгоритмов картирования.

Выполняли также продольное сканирование конвексным датчиком, при этом выполнено 3 исследования при различной скорости потока (30 см/с; 65 см/с; 100 см/с) при частоте повторения импульсов 2 кГц. Для этих исследований использовали конвексный датчик. При этом оцениваемая величина проекции скорости потока по горизонтальному сосуду менялась от отрицательного значения, проходя через ноль, до положительного значения, сосуд окрашивался всей палитрой режима ЦДК кровотока.

На рис. 7 и всех последующих сонограммах помещаются рядом как В-изображение с наложенной на него доплерограммой, так и В-изображение без доплерографии. Последующие исследования проводились с использованием линейного датчика, поскольку его применение является общепринятым при исследовании небольших глубин. Предпочтение отдавалось малым величинам частоты повторения импульса, поскольку на них есть возможность зарегистрировать оба типа сигналов мерцающего артефакта [32].

2. Набор исследований специального фантома, изготовленного для изучения мерцающего артефакта (рис. 8; подробное описание фантома доступно в [32]).

При исследовании фантома линейный датчик прикладывался в фиксированных пронумерованных положениях. Исследовались цилиндры диаметром 1,75 мм из металла (позиции 1; 4; 8), пластика (позиции 2; 5; 7), деревянные стержни (позиции 3; 6) в различных средах (вода, спирт, агар-агар). Набор содержит исследования, проведённые с использованием линейного датчика при 9 зондирующих импульсах и частоте повторения импульса 1 кГц. Характерные сонограммы приведены на рис. 9. Можно видеть, что при заполнении фантома этанолом мерцающий артефакт проявляется значительно реже, чем при использовании иных сред. В воде также заметно проявление артефакта на воздушных пузырьках, поднимающихся от деревянного стержня. Можно заметить также, что интенсивность мерцания на алюминиевых стержнях заметно больше, чем на пластиковых и деревянных.

3. Набор исследований эластографического фантома молочной железы Blue Phantom, содержащий

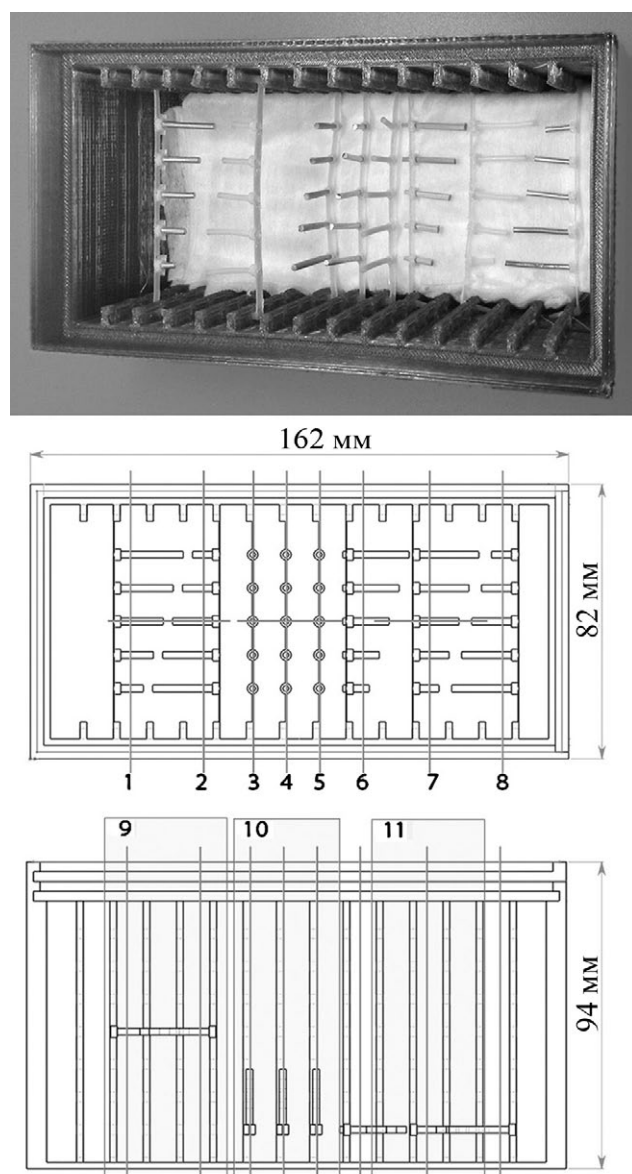


Рис. 8. Фотография и чертежи специализированного фантома с указанием размеров в миллиметрах и позиций измерения.

данные, снятые линейным датчиком при 5; 9 и 17 зондирующих импульсах в последовательности для частоты повторения импульса 150 Гц, а также при 17 зондирующих импульсах и частоте повторения 300 Гц; 500 Гц; 750 Гц; 1 кГц.

Фантом, фотография и схема которого приведены на рис. 10 (а, b), содержит включения, моделирующие микрокальцинаты; на рис. 10 (с) они указаны стрелкой на срезе компьютерной томограммы. На этих включениях в режиме ЦДК (рис. 10, d) наблюдался мерцающий артефакт при низкой частоте повторения импульса. С ростом частоты интенсивность артефакта снижалась до полного исчезновения на частотах более 1 кГц.

4. Набор исследований микрокальцинатов размером ~200 мкм, искусственно выращенных в желе из агар-агара.

Два образца исследовали линейным датчиком на частоте повторения 500 Гц при 9 импульсах в пакке. Характерные сонограммы представлены на рис. 11.

5. Исследование стальной шероховатой проволоки и деревянного стержня в желе из агар-агара.

Исследование проводилось линейным датчиком при 9 зондирующих импульсах. В отличие от опыта, представленного на рис. 9, древесина подверглась длительному предварительному увлажнению и дегазации. Как видно из рис. 12, оба объекта порождают акустическую тень и на В-изображении имеют одинаковую эхогенность. Однако на металле мерцающий артефакт возникает, а на дереве — нет. Разница наблюдений позволяет связать один из видов мерцания с воздушными микропузырьками в структуре древесины.

Заметки о применении базы данных

В большинстве работ [1–8, 10–13], посвящённых мерцающему артефакту, исследования проводятся на основе общедоступных ультразвуковых диагностических приборов, не дающих доступ в тракт обработки сигналов. Ультразвуковой прибор в таких исследованиях можно считать «чёрным ящиком», а анализ, проводимый лишь по сонограммам на экране прибора, недостаточно информативен и создаёт проблемы с воспроизводимостью, поскольку алгоритмы обработки приборов различных производителей уникальны.

Получение необработанных данных — важное условие для разработки новых инструментов ультразвуковой визуализации. Однако обычно радиочастотные сигналы из тракта обработки недоступны по причине закрытой архитектуры коммерческих приборов. В работе [33] продемонстрировано возможное решение этой проблемы, требующее собственноручной модификации оборудования. Настоящая база данных предоставляет всю информацию о сигналах без необходимости самостоятельной доработки коммерческого оборудования с неизбежной потерей гарантии и прочими нежелательными последствиями.

Полагаем, что представленная база данных может иметь большое практическое значение, т.к. с её помощью можно создавать новые инструменты [17] для выявления почечных камней и иных объектов, ассоциируемых с проявлением мерцающего артефакта.

При помощи базы данных мы провели ряд исследований, в которых:

- 1) выявили отличия сигнала мерцающего артефакта от сигнала кровотока; исследовали две физические причины мерцающего артефакта. Изображение на экране прибора выглядит одинаково, но за ним стоят действительно разные физические процессы, что хорошо заметно на сигнальном уровне [32];
- 2) разработали особый режим, который позволяет отображать мерцание не как ошибку доплерографии, которая случайно оказалась полезна, а как специальную диагностическую опцию [17, 34]. Пользуясь этим

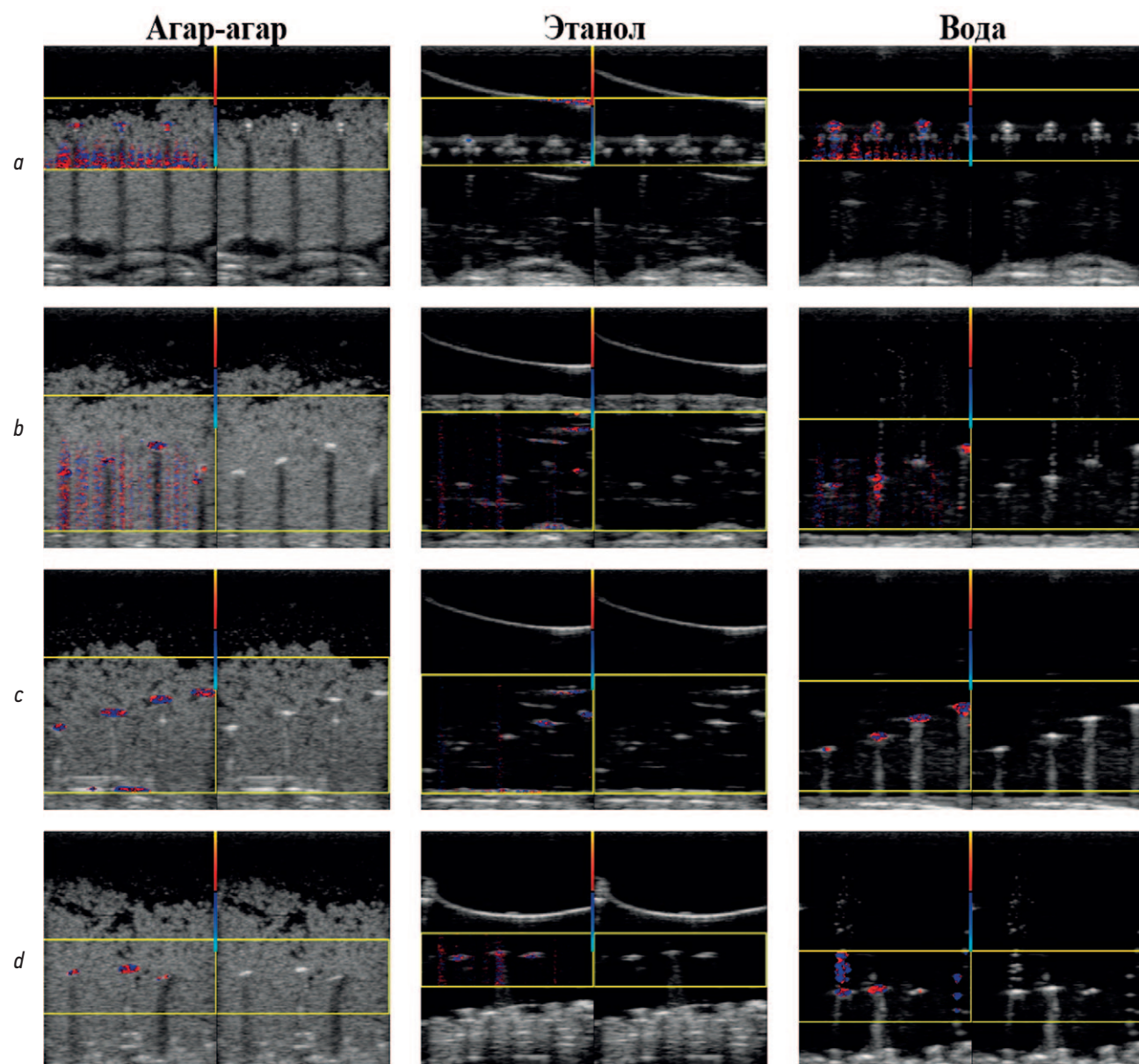


Рис. 9. Примеры сонограмм специализированного фантома с указанием позиций и среды заполнения: *a* — позиция 2 (4 стержня из пластика, расположенных параллельно плоскости датчика); *b* — позиция 3 (4 стержня из древесины, расположенных торцом к датчику); *c* — позиция 4 (4 алюминиевых стержня, расположенных торцом к датчику); *d* — позиция 10 (стержни из древесины, алюминия и пластика, расположенные торцом к датчику).

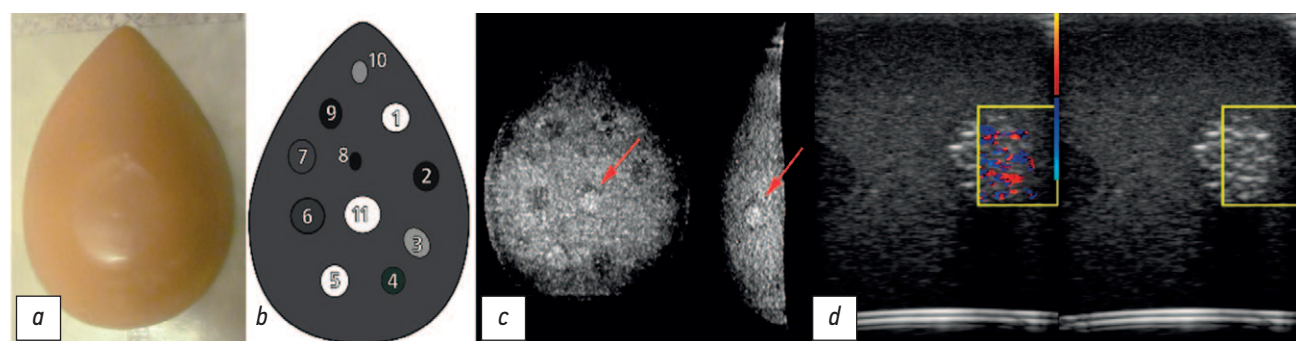


Рис. 10. Фантом молочной железы Blue Phantom: *a* — внешний вид; *b* — схема включений; *c* — срезы компьютерной томограммы (стрелкой обозначена исследуемая область); *d* — сонограмма.

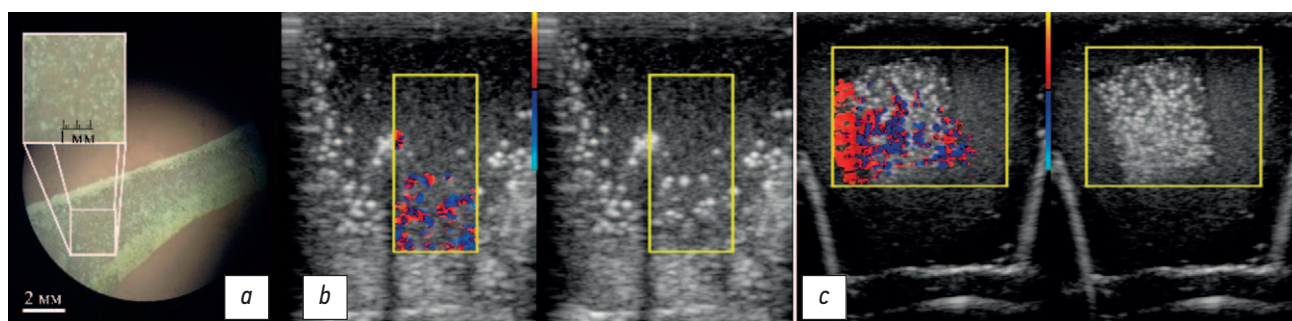


Рис. 11. Сонограммы фантомов с микрокристаллами, выращенными в агаровом желе: *a* — срез образца под микроскопом; *b* — микрокристаллы в процессе роста; *c* — вставка с микрокристаллами в фантоме из агар-агара.

режимом, можно «вытягивать» мерцание там, где обычный прибор его не покажет. Можно отображать мерцание и кровоток по отдельности или вместе, используя различные цветовые шкалы;

- 3) провели сравнительный анализ алгоритмов фильтрации колебаний стенок сосудов (*wall filters*) [35, 36]. В литературе появляются всё новые алгоритмы фильтрации [37–40], и благодаря публикуемой базе данных у желающих есть возможность сравнить их.

В качестве развития базы данных представляет интерес её дополнение сигналами *in vivo* и сигналами, полученными в других режимах работы прибора (спектральный доплеровский режим, векторный поток и пр.). Представленная программа для открытия базы данных обладает минимальным набором возможностей. Но её открытый код на языке C++ позволяет вносить собственные усовершенствования.

Приведённое в статье описание базы данных даёт достаточно информации для открытия её в любых других средах программирования.

Недостатки базы данных

Представленная база данных обладает рядом недостатков, среди которых наиболее значимым является неполнота информации:

- об исследуемых объектах (например, размер кальциатов, выращенных в агаровом желе, известен приблизительно; не исследовались геометрические параметры поверхности шероховатой проволоки и пр.);
- об условиях эксперимента (в части исследований не записывались точная позиция датчика, фокусное расстояние, мощность излучения, не всегда есть информация о частоте повторения импульса и пр.).

Доступность кода

Для просмотра базы данных доступен исходный код программы: <https://github.com/Center-of-Diagnostics-and-Telemedicine/TwinklingDatasetDisplay.git>.

Условия использования

В статье представлена база данных, содержащая цифровые записи «сырых» радиочастотных сигналов

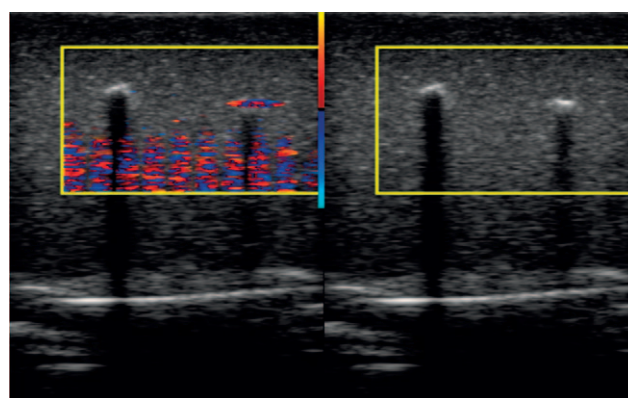


Рис. 12. Сонограмма фантома с деревянным стержнем (слева) и стальной проволокой (справа).

из тракта предварительной обработки ультразвукового прибора «Сономед-500». База общим объёмом 10,5 Гб содержит преимущественно исследования объектов, на которых наблюдается мерцающий артефакт, в режиме ЦДК кровотока. Наиболее очевидная область применения БД — разработка и тестирование алгоритмов обработки сигналов ультразвуковых диагностических приборов. База данных находится в открытом доступе в сети Интернет (https://mosmed.ai/datasets/ultrasound_doppler_twinkling_artifact).

База доступна под лицензией Creative Commons Attribution – Noncommercial – Share Alike (CC BY-NC-SA). В случае публикации результатов, полученных с использованием базы данных, просим ссылаться на эту статью. В случае создания производных продуктов необходимо распространять их под той же лицензией. Любые попытки получения финансовой выгоды от использования базы данных не допускаются.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке Департамента здравоохранения города Москвы в рамках Программы «Научное обеспечение столичного здравоохранения» на 2020–2022 гг. (ЕГИСУ №: АААА-А20-120071090054-9).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д.В. Леонов, Н.С. Кульберг — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, подготовка иллюстраций, написание текста рукописи; Р.В. Решетников и А.А. Насибуллина — участие в формировании плана исследования, обсуждение каждого раздела рукописи, проверка базы данных, подготовка иллюстраций; А.И. Громов — концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи. 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).

Funding source. This article was prepared with support of Moscow Healthcare Department as a part of Program "Scientific Support of

the Capital's Healthcare" for 2020–2022 (Unified State Information System for Accounting of Research, Development, and Technological Works No: AAAA-A20-120071090054-9).

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

Authors' contribution. Kulberg NS, Leonov DV — research concept and design, data collection and processing, preparation of illustrations, writing the text of the manuscript; Reshetnikov RV, Nasibullina AA — participation in the formation of the research plan and discussion each chapter of the manuscript, checking the database, preparing illustrations; Gromov AI — research concept and design, manuscript editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Masch W.R., Cohan R.H., Ellis J.H., et al. Clinical effectiveness of prospectively reported sonographic twinkling artifact for the diagnosis of renal calculus in patients without known urolithiasis // *Am J Roentgenol.* 2016. Vol. 206. P. 326–331. doi: 10.2214/ajr.15.14998
2. Fujimoto Y., Shimono C., Shimoyama N., Osaki M. Twinkling artifact of microcalcifications in breast ultrasound // *Ultrasound Med Biol.* 2017. Vol. 43, Suppl. 1. P. S21. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.08.1010
3. Bennett J.M., Estrada J.C., Shoemaker M.B., Pretorius M. Twinkling artifact associated with guidewire placement // *Anesth Analg.* 2015. Vol. 121, N 1. P. 69–71. doi: 10.1213/ane.0000000000000683
4. Sen V., Imamoglu C., Kucukurkmen I., et al. Can Doppler ultrasonography Twinkling artifact be used as an alternative imaging modality to non-contrast-enhanced computed tomography in patients with ureteral stones? A prospective clinical study // *Urolithiasis.* 2017. Vol. 45, N 2. P. 215–219. doi: 10.1007/s00240-016-0891-8
5. Winkel R.R., Kalhauge A., Fredfeldt K.E. The usefulness of ultrasound colour-Doppler twinkling artefact for detecting urolithiasis compared with low dose nonenhanced computerized tomography // *Ultrasound Med Biol.* 2012. Vol. 38, N 7. P. 1180–1187. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.03.003
6. Yavuz A., Ceken K., Alimoglu E., Kabaalioglu A. The reliability of color Doppler "twinkling" artifact for diagnosing millimetrical nephrolithiasis: comparison with B-Mode US and CT scanning results // *J Med Ultrasonics.* 2015. Vol. 42, N 2. P. 215–222. doi: 10.1007/s10396-014-0599-8
7. Tian J., Xu L. Color Doppler Twinkling artifact in diagnosis of tuberculous pleuritis: A comparison with gray-scale ultrasonography and computed tomography // *Ultrasound Med Biol.* 2018. Vol. 44, N 6. P. 1291–1295. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.01.003
8. Relea A., Alonso J.A., González M., et al. Usefulness of the twinkling artifact on Doppler ultrasound for the detection of breast microcalcifications // *Radiología.* 2018. Vol. 60, N 5. P. 413–423. doi: 10.1016/j.rx.2018.04.004
9. Lu W., Sapozhnikov O.A., Bailey M.R., et al. Evidence for trapped surface bubbles as the cause for the twinkling artifact in ultrasound imaging // *Ultrasound Med.* 2013. Vol. 39, N 6. P. 1026–1038. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.011
10. Aytac S.K., Ozcan H. Effect of color Doppler system on the «twinkling» sign associated with urinary tract calculi // *J Clin Ultrasound.* 1999. Vol. 27, N 8. P. 433–439. doi: 10.1002/(sici)1097-0096(199910)27:8<433::aid-jcu4>3.0.co;2-1
11. Rahmouni A., Bargoin R., Herment A., et al. Color doppler twinkling artifact in hyperechoic regions // *Radiology.* 1996. Vol. 199, N 1. P. 269–271. doi: 10.1148/radiology.199.1.8633158
12. Kamaya A., Tuthill T., Rubin J.M. Twinkling artifact on color Doppler sonography: dependence on machine parameters and underlying cause // *Am J Roentgenol.* 2003. Vol. 180, N 1. P. 215–222. doi: 10.2214/ajr.180.1.1800215
13. Weinstein S.P., Seghal C., Conant E.F., Patton J.A. Microcalcifications in breast tissue phantoms visualized with acoustic resonance coupled with power doppler US: initial observations // *Radiology.* 2002. Vol. 4, N 1. P. 265–269. doi: 10.1148/radiol.2241010511
14. Seghal C. Apparatus for imaging an element within a tissue and method therefor // *United States Patent.* 1999. Vol. 477, N 5. P. 997.
15. Li T., Khokhlova T.D., Sapozhnikov O.A., et al. A new active cavitation mapping technique for pulsed HIFU applications—bubble Doppler // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2014. Vol. 61, N 10. P. 1698–708. doi: 10.1109/TUFFC.2014.006502
16. Simon J.C., Sapozhnikov O.A., Kreider W., et al. The role of trapped bubbles in kidney stone detection with the color Doppler ultrasound twinkling artifact // *Phys Med Biol.* 2018. Vol. 63, N 2. P. 025011. doi: 10.1088/1361-6560/aa9a2f
17. Leonov D.V., Kulberg N.S., Gromov A.I., et al. Diagnostic mode detecting solid mineral inclusions in medical ultrasound imaging // *Acoust Phys.* 2018. Vol. 64, N 5. P. 624–636. doi: 10.1134/S1063771018050068
18. Yu A.C., Johnston K.W., Cobbold R.S. Frequency-based signal processing for ultrasound color flow imaging // *Canadian Acoustics.* 2007. Vol. 35, N 2. P. 11–23.
19. Yu A.C., Løvstakken L. Eigen-based clutter filter design for ultrasound color flow imaging: a review // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2010. Vol. 57, N 5. P. 1096–1111. doi: 10.1109/TUFFC.2010.1521

20. Yu A.C., Cobbold R.S. Single-Ensemble-based eigen-processing methods for color flow imaging — Part I. The Hankel-SVD filter // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2008. Vol. 55, N 3. P. 559–572. doi: 10.1109/TUFFC.2008.682
21. Shen Z., Feng N., Shen Y., Lee C.H. An improved parametric relaxation approach to blood flow signal estimation with single-ensemble in color flow imaging // *J Med Biomed Engineering*. 2013. Vol. 33, N 3. P. 309–318. doi: 10.5405/jmbe.1368
22. Yoo Y.M., Managuli R., Kim Y. Adaptive clutter filtering for ultrasound color flow imaging // *Ultrasound Med Biol*. 2003. Vol. 29, N 9. P. 1311–1320. doi: 10.1016/S0301-5629(03)01014-7
23. Torp H. Clutter rejection filters in color flow imaging: a theoretical approach // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 1997. Vol. 44, N 2. P. 417–424. doi: 10.1109/58.585126
24. Wang P.D., Shen Y., Feng N.Z. A novel clutter rejection scheme in color flow imaging // *Ultrasonics*. 2006. Vol. 44, Suppl 1. P. e303–305. doi: 10.1016/j.ultras.2006.06.017
25. Bjærum S., Torp H. Statistical evaluation of clutter filters in color flow imaging // *Ultrasonics*. 2000. Vol. 38, N 1-8. P. 376–380. doi: 10.1016/S0041-624X(99)00153-5
26. Kargel C., Høbenreich G., Plevnik G., et al. Velocity estimation and adaptive clutter filtering for color flow imaging // *WSEAS*. 2002. P. 1711–1716.
27. Kargel C., Høbenreich G., Trummer B., Insana M.F. Adaptive clutter rejection filtering in ultrasonic strain-flow imaging // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2003. Vol. 50, N 7. P. 824–835. doi: 10.1109/tuffc.2003.1214502
28. Lo M.T., Hu K., Peng C.K., Novak V. Multimodal pressure flow analysis: application of hilbert huang transform in carabral blood flow regulation // *EURASIP J Adv Signal Process*. 2008. Vol. 2008. P. 785243. doi: 10.1155/2008/785243
29. Gerbands J.J. On the relationships between SVD, KLT and PCA // *Pattern Recognition*. 1981. Vol. 14. P. 375–381. doi: 10.1016/0031-3203(81)90082-0
30. Løvstakken L. Signal processing in diagnostic ultrasound: algorithms for real-time estimation and visualization of blood flow velocity. Doctoral thesis, norwegian university of science and technology. Trondheim; 2007. Режим доступа: <https://pdfslide.net/documents/signal-processing-in-diagnostic-ultrasound-algorithms-for-real-time.html>. Дата обращения: 14.08.2021.
31. XRad C++ software library. Режим доступа: <https://github.com/Center-of-Diagnostics-and-Telemedicine/xrad.git>. Дата обращения: 14.08.2021.
32. Leonov D.V., Kulberg N.S., Gromov A.I., et al. Causes of ultrasound doppler twinkling artifact // *Acoust Phys*. 2018. Vol. 64, N 1. P. 105–114. doi: 10.1134/S1063771018010128
33. Mari J.M., Cachard C. Acquire real-time RF digital ultrasound data from a commercial scanner // *Electronic J Technical Acoustics*. 2007. Vol. 3. P. 28–43.
34. Leonov D.V., Kulberg N.S., Gromov A.I., Morozov S.P. Detection of microcalcifications using the ultrasound Doppler twinkling artifact // *Biomedical Engineering*. 2020. Vol. 54, N 3. P. 174–178. doi: 10.1007/s10527-020-09998-y
35. Leonov D.V., Kulberg N.S., Fin V.A., et al. Clutter filtering for diagnostic ultrasound color flow imaging // *Biomedical Engineering*. 2019. Vol. 53, N 3. P. 217–221. doi: 10.1007/s10527-019-09912-1
36. Leonov D.V., Kulberg N.S., Fin V.A., et al. Comparison of filtering techniques in ultrasound color flow imaging // *Biomedical Engineering*. 2019. Vol. 53, N 2. P. 97–101. doi: 10.1007/s10527-019-09885-1
37. Song P., Manduca A., Trzasko J.D., Chen S. Ultrasound small vessel imaging with block-wise adaptive local clutter filtering // *IEEE Trans Med Imaging*. 2017. Vol. 36, N 1. P. 251–262. doi: 10.1109/TMI.2016.2605819
38. Li Y.L., Hyun D., Abou-Elkacem L., et al. Visualization of small-diameter vessels by reduction of incoherent reverberation with coherent flow power doppler // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2016. Vol. 63, N 11. P. 1878–1889. doi: 10.1109/TUFFC.2016.2616112
39. Chee A.J., Alfred C.H. Receiver operating characteristic analysis of eigen-based clutter filters for ultrasound color flow imaging // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2017. Vol. 65, N 3. P. 390–399. doi: 10.1109/TUFFC.2017.2784183
40. Chee A.J., Yiu B.Y., Alfred C.H. A GPU-Parallelized eigen-based clutter filter framework for ultrasound color flow imaging // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2017. Vol. 64, N 1. P. 150–163. doi: 10.1109/TUFFC.2016.2606598

REFERENCES

1. Masch WR, Cohan RH, Ellis JH, et al. Clinical effectiveness of prospectively reported sonographic twinkling artifact for the diagnosis of renal calculus in patients without known urolithiasis. *Am J Roentgenol*. 2016;206:326–331. doi: 10.2214/ajr.15.14998
2. Fujimoto Y, Shimono C, Shimoyama N, Osaki M. Twinkling artifact of microcalcifications in breast ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(Suppl. 1):S21. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.08.1010
3. Bennett J.M., Estrada J.C., Shoemaker M.B., Pretorius M. Twinkling Artifact Associated with Guidewire Placement. *Anesth Analg*. 2015;121(1):69–71. doi: 10.1213/ane.0000000000000683
4. Sen V, Imamoglu C, Kucukurkmen I, et al. Can Doppler ultrasonography Twinkling artifact be used as an alternative imaging modality to non-contrast-enhanced computed tomography in patients with ureteral stones? A prospective clinical study. *Urolithiasis*. 2017;45(2):215–219. doi: 10.1007/s00240-016-0891-8
5. Winkel RR, Kalhauge A, Fredfeldt KE. The usefulness of ultrasound colour-Doppler twinkling artefact for detecting urolithiasis compared with low dose nonenhanced computerized tomography. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(7):1180–1187. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.03.003
6. Yavuz A, Ceken K, Alimoglu E, Kabaalioglu A. The reliability of color Doppler "twinkling" artifact for diagnosing millimetrical nephrolithiasis: comparison with B-Mode US and CT scanning results. *J Med Ultrasonics*. 2015;42(2):215–222. doi: 10.1007/s10396-014-0599-8
7. Tian J, Xu L. Color Doppler Twinkling artifact in diagnosis of tuberculous pleuritis: A comparison with gray-scale ultrasonography and computed tomography. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(6): 1291–1295. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.01.003
8. Relea A, Alonso JA, González M, et al. Usefulness of the twinkling artifact on Doppler ultrasound for the detection of

- breast microcalcifications. *Radiologia*. 2018;60(5):413–423. doi: 10.1016/j.rx.2018.04.004
9. Lu W, Sapozhnikov OA, Bailey MR, et al. Evidence for trapped surface bubbles as the cause for the twinkling artifact in ultrasound imaging. *Ultrasound Med*. 2013;39(6):1026–1038. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.011
 10. Aytac SK, Ozcan H. Effect of color Doppler system on the «twinkling» sign associated with urinary tract calculi. *J Clin Ultrasound*. 1999;27(8):433–439. doi: 10.1002/(sici)1097-0096(199910)27:8<433::aid-jcu4>3.0.co;2-1
 11. Rahmouni A, Bargoin R, Herment A, et al. Color Doppler Twinkling artifact in hyperechoic regions. *Radiology*. 1996;199(1):269–271. doi: 10.1148/radiology.199.1.8633158
 12. Kamaya A, Tuthill T, Rubin JM. Twinkling artifact on color Doppler sonography: dependence on machine parameters and underlying cause. *Am J Roentgenol*. 2003;180(1):215–222. doi: 10.2214/ajr.180.1.1800215
 13. Weinstein SP, Seghal C, Conant EF, Patton JA. Microcalcifications in breast tissue phantoms visualized with acoustic resonance coupled with power doppler US: initial observations. *Radiology*. 2002;224(1):265–269. doi: 10.1148/radiol.2241010511
 14. Seghal C. Apparatus for imaging an element within a tissue and method therefor. *United States Patent*. 1999;477(5):997.
 15. Li T, Khokhlova TD, Sapozhnikov OA, et al. A new active cavitation mapping technique for pulsed HIFU applications—bubble Doppler. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2014;61(10):1698–1708. doi: 10.1109/TUFFC.2014.006502
 16. Simon JC, Sapozhnikov OA, Kreider W, et al. The role of trapped bubbles in kidney stone detection with the color Doppler ultrasound twinkling artifact. *Phys Med Biol*. 2018;63(2):025011. doi: 10.1088/1361-6560/aa9a2f
 17. Leonov DV, Kulberg NS, Gromov AI, et al. Diagnostic mode detecting solid mineral inclusions in medical ultrasound imaging. *Acoust Phys*. 2018;64(5):624–636. doi: 10.1134/S1063771018050068
 18. Yu AC, Johnston KW, Cobbold RS. Frequency-based signal processing for ultrasound color flow imaging. *Canadian Acoustics*. 2007;35(2):11–23.
 19. Yu AC, Løvstakken L. Eigen-based clutter filter design for ultrasound color flow imaging: a review. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2010;57(5):1096–1111. doi: 10.1109/TUFFC.2010.1521
 20. Yu AC, Cobbold RS. Single-ensemble-based eigen-processing methods for color flow imaging — Part I. The Hankel-SVD filter. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2008;55(3):559–572. doi: 10.1109/TUFFC.2008.682
 21. Shen Z, Feng N, Shen Y, Lee CH. An improved parametric relaxation approach to blood flow signal estimation with single-ensemble in color flow imaging. *J Med Biomed Engineering*. 2013;33(3):309–318. doi: 10.5405/jmbe.1368
 22. Yoo YM, Managuli R, Kim Y. Adaptive clutter filtering for ultrasound color flow imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(9):1311–1320. doi: 10.1016/S0301-5629(03)01014-7
 23. Torp H. Clutter rejection filters in color flow imaging: a theoretical approach. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 1997;44(2):417–424. doi: 10.1109/58.585126
 24. Wang PD, Shen Y, Feng NZ. A novel clutter rejection scheme in color flow imaging. *Ultrasonics*. 2006;44(Suppl 1):e303–305. doi: 10.1016/j.ultras.2006.06.017
 25. Bjærum S, Torp H. Statistical evaluation of clutter filters in color flow imaging. *Ultrasonics*. 2000;38(1-8):376–380. doi: 10.1016/S0041-624X(99)00153-5
 26. Kargel C, Hoebenreich G, Plevnik G, et al. Velocity estimation and adaptive clutter filtering for color flow imaging. *WSEAS*. 2002. P. 1711–1716.
 27. Kargel C, Höbenreich G, Trummer B, Insana MF. Adaptive clutter rejection filtering in ultrasonic strain-flow imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2003;50(7):824–835. doi: 10.1109/tuffc.2003.1214502
 28. Lo MT, Hu K, Peng CK, Novak V. Multimodal pressure flow analysis: application of hilbert huang transform in carabral blood flow regulation. *EURASIP J Adv Signal Process*. 2008;2008:785243. doi: 10.1155/2008/785243
 29. Gerbands JJ. On the relationships between SVD, KLT and PCA. *Pattern Recognition*. 1981;14:375–381. doi: 10.1016/0031-3203(81)90082-0
 30. Løvstakken L. Signal processing in diagnostic ultrasound: algorithms for real-time estimation and visualization of blood flow velocity. Doctoral thesis, norwegian university of science and technology. Trondheim; 2007. Available from: <https://pdfslide.net/documents/signal-processing-in-diagnostic-ultrasound-algorithms-for-real-time-.html>. Accessed: 14.08.2021.
 31. XRAD C++ software library. Available from: <https://github.com/Center-of-Diagnostics-and-Telemedicine/xrad.git>. Accessed: 14.08.2021.
 32. Leonov DV, Kulberg NS, Gromov AI, et al. Causes of ultrasound doppler twinkling artifact. *Acoust Phys*. 2018;64(1):105–114. doi: 10.1134/S1063771018010128
 33. Mari JM, Cachard C. Acquire real-time RF digital ultrasound data from a commercial scanner. *Electronic J Technical Acoustics*. 2007;3:28–43.
 34. Leonov DV, Kulberg NS, Gromov AI, Morozov SP. Detection of microcalcifications using the ultrasound Doppler twinkling artifact. *Biomedical Engineering*. 2020;54(3):174–178. doi: 10.1007/s10527-020-09998-y
 35. Leonov DV, Kulberg NS, Fin VA, et al. Clutter filtering for diagnostic ultrasound color flow imaging. *Biomedical Engineering*. 2019;53(3):217–221. doi: 10.1007/s10527-019-09912-1
 36. Leonov DV, Kulberg NS, Fin VA, et al. Comparison of filtering techniques in ultrasound color flow imaging. *Biomedical Engineering*. 2019;53(2):97–101. doi: 10.1007/s10527-019-09885-1
 37. Song P, Manduca A, Trzasko JD, Chen S. Ultrasound small vessel imaging with block-wise adaptive local clutter filtering. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017;36(1):251–262. doi: 10.1109/TMI.2016.2605819
 38. Li YL, Hyun D, Abou-Elkacem L, et al. Visualization of small-diameter vessels by reduction of incoherent reverberation with coherent flow power doppler. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2016;63(11):1878–1889. doi: 10.1109/TUFFC.2016.2616112
 39. Chee AJ, Alfred CH. Receiver operating characteristic analysis of eigen-based clutter filters for ultrasound color flow imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2017;65(3):390–399. doi: 10.1109/TUFFC.2017.2784183
 40. Chee AJ, Yiu BY, Alfred CH. A GPU-Parallelized eigen-based clutter filter framework for ultrasound color flow imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2017;64(1):150–163. doi: 10.1109/TUFFC.2016.2606598

ОБ АВТОРАХ

*** Леонов Денис Владимирович**, к.т.н.;

адрес: Россия, 109029, Москва,

ул. Средняя Калитниковская, д. 28, стр. 1;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0916-6552>;

eLibrary SPIN: 5510-4075; e-mail: strat89@mail.ru

Решетников Роман Владимирович, к.ф.-м.н.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9661-0254>;

eLibrary SPIN: 8592-0558; e-mail: reshetnikov@fbb.msu.ru

Кульберг Николай Сергеевич, к.ф.-м.н.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7046-7157>;

eLibrary SPIN: 2135-9543; e-mail: kulberg@npcmr.ru

Насибуллина Анастасия Александровна;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1695-7731>;

eLibrary SPIN: 2482-3372; e-mail: nastya.nasibullina@yandex.ru

Громов Александр Игоревич, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9014-9022>;

eLibrary SPIN: 6842-8684; e-mail: gromov.ai@medsigroup.ru

AUTHORS' INFO

*** Denis V. Leonov**, Cand. Sci. (Tech);

address: 28-1, Srednyaya Kalitnikovskaya street,

Moscow, 109029, Russia;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0916-6552>;

eLibrary SPIN: 5510-4075; e-mail: strat89@mail.ru

Roman V. Reshetnikov, Cand. Sci. (Phys.-Math.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9661-0254>;

eLibrary SPIN: 8592-0558; e-mail: reshetnikov@fbb.msu.ru

Nikolay S. Kulberg, Cand. Sci. (Phys.-Math.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7046-7157>;

eLibrary SPIN: 2135-9543; e-mail: kulberg@npcmr.ru

Anastasia A. Nasibullina;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1695-7731>;

eLibrary SPIN: 2482-3372; e-mail: nastya.nasibullina@yandex.ru

Alexandr I. Gromov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9014-9022>;

eLibrary SPIN: 6842-8684; e-mail: gromov.ai@medsigroup.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD63680>

Оценка геометрических отклонений, возникающих при воспроизведении трёхмерных моделей средствами аддитивного производства, по данным компьютерной томографии

А.В. Ширшин^{1, 2}, И.С. Железняк¹, В.Н. Малаховский¹, С.В. Кушнарев¹, Н.С. Горина¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Технологии трёхмерного моделирования и трёхмерной печати к настоящему времени нашли применение в различных областях клинической и фундаментальной медицины, преимущественно хирургической направленности. Говоря о предоперационной подготовке хирургов, соответствие напечатанных изделий анатомии пациента может играть важную роль в оценке патологических изменений и способах их коррекции. Определение отклонений размеров получаемых моделей сопряжено с этическими и техническими трудностями, связанными с необходимостью определения эталона и проведения большого количества измерений соответственно. В настоящей работе предлагаются использование в качестве эталона геометрической фигуры с заранее известными размерами и оценка линейных отклонений при помощи итеративного алгоритма ближайших точек для каждой из вершин полученной средствами прототипирования полигональной сетки.

Цель — оценить геометрические отклонения, возникающие при воспроизведении объектов, имитирующих костную ткань, средствами трёхмерного моделирования (на основе данных компьютерной томографии) и аддитивного производства.

Материалы и методы. Для создания исходного объекта использовали программу FreeCAD, редактирование полигональных сеток проводили в программах Blender и Meshmixer. 3D-печать моделей выполняли на принтере Ender-3 из содержащего частицы меди PLA-пластика BFCopper. Сканирование производили 128-срезовым компьютерным томографом Philips Ingenuity CT. Серии томографических изображений загружали в программу 3D Slicer, где на их основе создавали виртуальные модели методами автоматической (с пороговыми значениями 500 HU, 0 HU, -500 HU, -750 HU) и ручной сегментации. Сравнение исходных и воспроизведённых моделей производили на основе итеративного алгоритма ближайших точек в программе CloudCompare.

Результаты. В зависимости от метода сегментации объём воспроизведённых моделей превышал объём соответствующих исходных моделей на 1–27%. Средние значения линейных отклонений полигональных сеток воспроизведённых моделей от исходных составили 0,03–0,41 мм. Сравнение значений интегральных сумм линейных отклонений и изменений объёма моделей с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена показало между ними значимую корреляционную связь ($\rho=0,83$; $t_{\text{эм}}=5,27$, $p=0,05$).

Заключение. Геометрические параметры воспроизводимого объекта неизбежно изменяются, при этом искажение больше зависит от выбранного способа сегментации, чем от общих масштабов модели или её частей. Использование ручного способа сегментации может привести к большему искажению линейных размеров (по сравнению с автоматическим), но позволяет сохранить все необходимые анатомические структуры.

Ключевые слова: компьютерная томография; 3D-моделирование; 3D-печать; предоперационный период; точность воспроизведения; итеративный алгоритм ближайших точек.

Как цитировать

Ширшин А.В., Железняк И.С., Малаховский В.Н., Кушнарев С.В., Горина Н.С. Оценка геометрических отклонений, возникающих при воспроизведении трёхмерных моделей средствами аддитивного производства, по данным компьютерной томографии // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 3. С. 277–288. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD63680>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD63680>

Evaluation of geometric deviations in rapid prototyped three-dimensional models created from computed tomography data

Aleksandr V. Shirshin^{1, 2}, Igor S. Zheleznyak¹, Vladimir N. Malakhovsky¹,
Sergey V. Kushnarev¹, Nataliya S. Gorina¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

² ITMO University, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Computer-aided design and three-dimensional printing have been used in various clinical and fundamental medicine fields, especially in surgery. For example, in the preoperative period, the correspondence of printed products to the anatomy can play an important role in evaluating pathological changes and correction methods. However, determining dimensional deviations of printed models involves ethical and technical difficulties associated with defining a reference and taking many measurements, respectively. Therefore, we propose to use a geometric object with known dimensions as a reference and estimate linear deviations using the Iterative Closest Point algorithm for each of the vertices of the prototyped polygonal mesh.

AIMS: To evaluate the geometric deviations associated with creation of bone-like physical objects from computed tomography data using computer-aided design and additive manufacturing.

MATERIALS AND METHODS: The source object was created using the FreeCAD application; Blender and Meshmixer software was used for polygon meshes correction and transformation. The 3D printing was carried out on an Ender-3 printer with copper-impregnated polylactide plastic BFCopper. Scanning was performed using a 128-slice tomograph Philips Ingenuity CT. A series of tomographic images were processed in 3DSlicer software to create virtual models by semiautomatic segmentation with threshold values of 500 HU, 0 HU, -500 HU, -750 HU, and manual segmentation. Reproduced and reference polygon meshes were compared using the Iterative Closest Point algorithm in CloudCompare software.

RESULTS: The volume of reproduced models exceeded the volume of respective reference models by 1%–27%. The average point cloud linear deviation values of reproduced models from the reference ones were 0.03–0.41 mm. A significant correlation between integral sums of linear deviations and changes in the volume of reproduced models was shown using Spearman's rank correlation coefficient ($p = 0.83$; $t_{\text{emp}} = 5.27$, $p = 0.05$).

CONCLUSION: The geometry of the reproduced object changes inevitably, while the linear deviations depend more on the chosen segmentation method than on the overall size of the model or its structures. The manual segmentation method can lead to greater linear deviations, though it saves all the necessary anatomical structures.

Keywords: computed tomography; computer aided design; 3D printing; preoperative period; dimensional measurement accuracy; Iterative Closest Point algorithm.

To cite this article

Shirshin AV, Zheleznyak IS, Malakhovsky VN, Kushnarev SV, Gorina NS. Evaluation of geometric deviations in rapid prototyped three-dimensional models created from computed tomography data. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):277–288. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD63680>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD63680>

根据计算机断层扫描数据评估通过增材制造复制三维模型引起的几何偏差

Aleksandr V. Shirshin^{1,2}, Igor S. Zheleznyak¹, Vladimir N. Malakhovsky¹,
Sergey V. Kushnarev¹, Nataliya S. Gorina¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

² ITMO University, Saint-Petersburg, Russian Federation

简评

论证。三维建模和三维打印技术现已在临床和基础医学的各个领域得到应用，主要是在外科领域。谈到外科医生的术前准备，印刷品与患者解剖结构的一致性可以在评估病变和纠正病变的方法方面发挥重要作用。确定所得模型大小的偏差与伦理和技术困难有关，这些困难分别与确定标准和进行大量测量的需要相关。本文中我们建议使用具有预定尺寸的几何图形作为参考，并使用通过原型制作获得的多边形网格的每个顶点的最近点的迭代算法来估计线性偏差。

目标是通过三维建模（基于计算机断层扫描数据）和增材制造来评估模拟骨组织的物体复制时出现的几何偏差。

材料与方法为了创建初始对象，使用了 FreeCAD 程序，在 Blender 和 Meshmixer 程序中编辑多边形网格。这些模型是在含有铜颗粒的 BFCopper PLA 的 Ender-3 打印机上进行 3D 打印的。使用飞利浦 Ingenuity CT 128 层 CT 扫描仪进行扫描。将一系列断层图像加载到 3D Slicer 程序中，使用自动（阈值为 500 HU、0 HU、-500 HU、-750 HU）和手动分割的方法创建虚拟模型。原始模型和复制模型的比较是基于 CloudCompare 程序中最近点的迭代算法进行的。

结果。根据分割方法的不同，复制模型的体积超过相应原始模型的体积 1-27%。复制模型的多边形网格与原始模型的线性偏差平均值为 0.03-0.41 毫米。使用斯皮尔曼等级相关系数比较线性偏差和模型体积变化的积分和的值显示它们之间存在显着相关性（ $\rho = 0.83$ ； $t_{\text{emp}}=5.27$ ， $p=0.05$ ）。

结论。再现对象的几何参数不可避免地会发生变化，失真更多地取决于所选的分割方法，而不是模型或其零件的总体比例。使用手动分割方法会导致线性尺寸的更大失真（与自动分割方法相比），但它允许您保留所有必要的解剖结构。

关键词：计算机断层扫描； 3D建模； 3D打印； 术前期； 保真度； 迭代最近点算法。

引用本文

Shirshin AV, Zheleznyak IS, Malakhovsky VN, Kushnarev SV, Gorina NS. 根据计算机断层扫描数据评估通过增材制造复制三维模型引起的几何偏差. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):277-288. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD63680>

收到: 19.03.2021

接受: 04.08.2021

发布日期: 16.08.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Технология медицинского прототипирования, сочетающая в себе методы трёхмерного моделирования (computer-aided design, CAD) и трёхмерной печати, в последние десятилетия всё чаще используется в различных областях клинической и фундаментальной медицины [1–4]. Этому, в частности, способствует широкое распространение аддитивных установок, отмечаемое с 2000-х годов после запуска проекта самовоспроизводящихся 3D-принтеров (RepRap) и истечения срока патента на технологию печати методом послойного наплавления (fused deposition modeling, FDM).

Успешное применение медицинского прототипирования в клинической практике зависит от максимального соответствия получаемых изделий анатомии пациента [5]: в ряде случаев (печать персонализированных имплантатов, создание направляющих резекционных шаблонов) степень конгруэнтности напечатанного медицинского изделия и поверхности кости может непосредственно влиять на исход хирургического лечения [6]; в других ситуациях (предоперационная подготовка, создание тренировочных фантомов) точное воспроизведение геометрических соотношений между нормальными и патологически изменёнными тканями позволяет предвидеть возможные осложнения во время операции [7].

Препятствием для оценки точности получаемых моделей *in vivo* является сложность получения референтных значений размеров исследуемых анатомических структур. Прямое измерение объекта интереса не всегда осуществимо даже в процессе хирургического вмешательства (в связи с деформациями органов), а используемые для неинвазивного сбора морфологических характеристик органов методы медицинской визуализации сами лежат в основе получения трёхмерных моделей и их неточностей. В качестве альтернативы может быть использовано сравнение моделей, полученных на основе сканирования костных структур *ex vivo*, но при таком подходе используется относительно небольшое количество контрольных точек, а сложность их интерпретации различными специалистами может приводить к ошибкам [8]. Хорошие результаты с последующим их внедрением в клиническую практику дают испытания на 3D-моделях крупных млекопитающих (например, свиньях) [9].

В более ранних работах, посвящённых оценке точности воспроизведения моделей средствами аддитивного производства, в качестве объектов исследования были выбраны физические модели. Их измерение проводилось по нескольким контрольным точкам прямыми средствами — линейкой, штангенциркулем, координатно-измерительной машиной [10–12]. В настоящем

исследовании предлагается использовать принципиально иной подход к оценке геометрических отклонений, который заключается в сравнении всех точек полигональной сетки, получаемой на основе аддитивных технологий с эталоном, представляющим исходную трёхмерную модель. Для этого в качестве эталона используется модель сложной формы и заранее известных размеров, спроектированная средствами параметрического моделирования. Сравнимый объект, в свою очередь, представляет собой виртуальную модель, образованную на основе эталона в результате основных этапов медицинского прототипирования (трёхмерной печати, сканирования и моделирования). Такой подход позволит одновременно оценить отклонения по всей поверхности изделия, не прибегая к многочисленным линейным измерениям и снижая влияние человеческого фактора на процесс измерения.

Цель исследования — оценить геометрические отклонения, возникающие при воспроизведении объектов, имитирующих костную ткань, средствами трёхмерного моделирования (на основе данных компьютерной томографии) и аддитивного производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

В программе для параметрического моделирования FreeCAD¹ (FreeCAD Community, ФРГ) спроектировали твердотельную модель на основе кубоида размерами 20×20×12 мм (д×ш×в), содержащую пять сквозных параллельных каналов диаметром 1; 2; 3; 4 и 10 мм, на верхней грани которой создали два углубления и два возвышения в форме полусферы и конуса (имитирующих скруглённые и заострённые выемки и выступы на поверхности костей) высотой 4 мм (далее — эталон 1). Диаметр каналов был выбран с целью имитации на одном изделии различных отверстий черепа человека, визуализируемых современными методами компьютерной томографии (КТ). Шаг в 1 мм для каналов меньшего диаметра и неровности заданной формы на поверхности изделия применялись с целью мануальной оценки качества на этапе печати модели. При помощи программного пакета Blender² (Blender Foundation, Нидерланды) проводили расчёт объёмов, а также была создана копия данного эталона, увеличенная в 2 раза по длине, ширине и высоте (далее — эталон 2), с целью проверки влияния увеличения размеров на величину линейных отклонений.

Параметрические модели, сохранённые в формате STL (Standard Triangle Language), загрузили в программу Repetier Host³ (Hot-World GmbH & Co. KG, ФРГ), где

¹ FreeCAD Your own 3D parametric modeler. Режим доступа: <https://www.freecadweb.org/>. Дата обращения: 15.05.2021.

² Blender 2.93.2 LTS. Режим доступа: <https://www.blender.org/>. Дата обращения: 15.05.2021.

³ Repetier. Режим доступа: <https://www.repetier.com/>. Дата обращения: 15.05.2021.

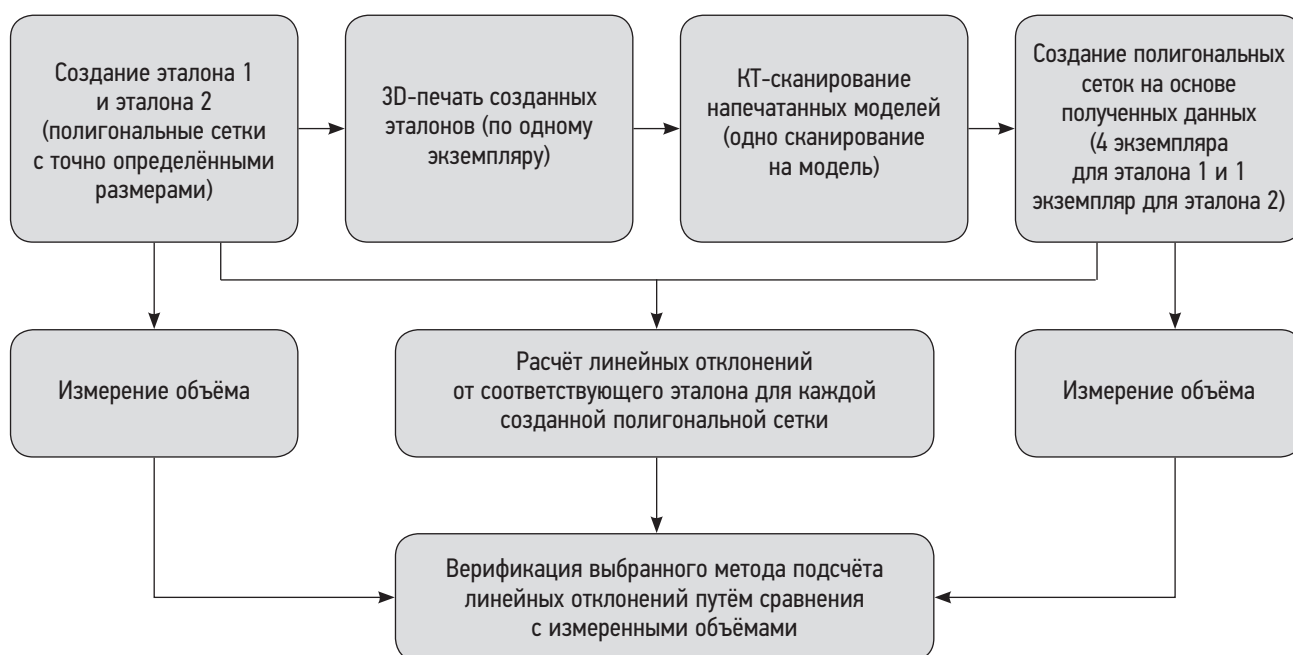


Рис. 1. Дизайн исследования.
КТ — компьютерная томография.

при помощи слайсера CuraEngine⁴ (Ultimaker, Нидерланды) провели генерацию файла G-code для 3D-принтера со следующими параметрами печати: высота слоя 0,2 мм, толщина стенок 0,8 мм, заполнение 33% (выбрано эмпирически), скорость 50 мм/с, температура сопла 210°C, температура платформы 50°C, принудительный обдув модели, ретракт 5 мм, коэффициент подачи 100%. Печать проводили на 3D-принтере Ender-3 (Crealty3D, КНР) с диаметром сопла 0,4 мм PLA-пластиком BFCopper (Best Filament, Россия), содержащим частицы меди для имитации рентгеновской плотности костной ткани (среднее значение рентгеновской плотности пластика при 100% заполнении составило +1762 HU, $\sigma=172$ HU).

Полученные изделия отсканировали с использованием 128-срезового компьютерного томографа Ingenuity CT (Philips, Нидерланды) на воздухе с ориентацией каналов перпендикулярно плоскости гентри. Напряжение рентгеновской трубки составило 120 кВ, ток 117 мА, толщина среза 0,625 мм, размер пикселей реконструированных срезов 0,43×0,43 мм.

Серии томографических изображений в формате DICOM загрузили в программу 3D Slicer⁵ (3D Slicer Community, США). На их основе создали STL-модели эталона 1: четыре — методом автоматического выделения вокселей с пороговыми значениями +500 HU, 0 HU, -500 HU, -750 HU соответственно (инструмент Threshold

Paint), одну — методом ручного посрезового обведения вокселей (инструмент Paint). Также создали одну модель эталона 2 методом автоматического выделения вокселей со значениями более -500 HU. Значения порогов для эталона 1 подобрали эмпирически, исходя из значений рентгеновской плотности в наружном слое модели (толщиной около 0,9 мм), составляющих -1000...+500 HU (-1000 HU заменено на -750 HU для исключения из модели окружающего воздуха). Выбор заведомо низких параметров (-500 HU, -750 HU) был обусловлен наличием выраженных дефектов при использовании положительных значений порога сегментации. Значение порога плотности для эталона 2 выбрали случайным образом из использованных для эталона 1 порогов.

Полученные модели загрузили в программу Meshmixer⁶ (Autodesk, США), где производили анализ и исправление ошибок полигонизации, удаление структур, не контактирующих с наружной оболочкой моделей, а также перестройку сетки модели с фиксированной длиной края полигона (инструмент Remesh-Target Edge Length) равной 0,25 мм. Внешний вид модели на каждом из перечисленных этапов представлен на рис. 2.

На заключительном этапе модели, полученные на основе КТ-данных, вместе с соответствующими им эталонами попарно загрузили в программу CloudCompare⁷ (CloudCompare Project, Франция), где на основе

⁴ Ultimaker Cura. Режим доступа: <https://ultimaker.com/software/ultimaker-cura/>. Дата обращения: 15.05.2021.

⁵ 3D Slicer image computing platform. Режим доступа: <https://www.slicer.org/>. Дата обращения: 15.05.2021.

⁶ Autodesk Meshmixer free software for making awesome stuff. Режим доступа: <https://www.meshmixer.com/>. Дата обращения: 15.05.2021.

⁷ CloudCompare: 3D point cloud and mesh processing software. Open Source Project. Режим доступа: <http://www.cloudcompare.org/>. Дата обращения: 15.05.2021.

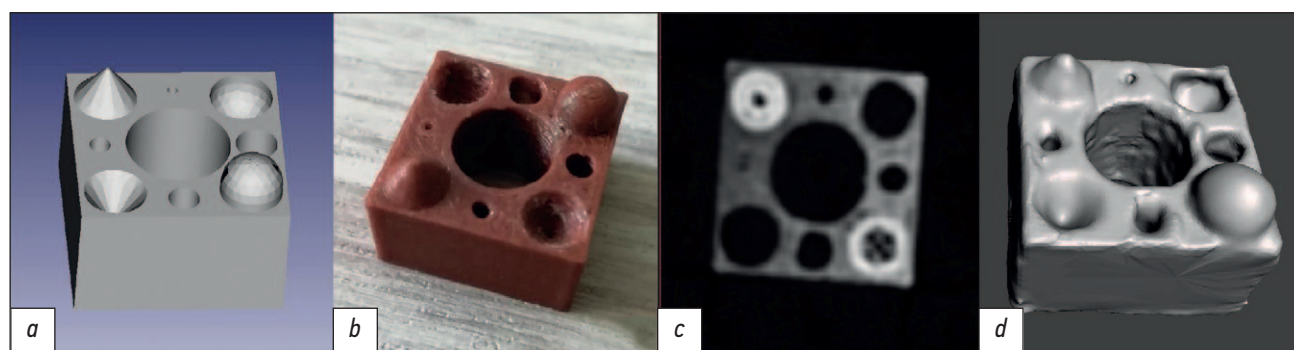


Рис. 2. Внешний вид модели эталона 1 после этапов: *a* — параметрического моделирования; *b* — 3D-печати; *c* — КТ-сканирования (аксиальный срез, уровень окна +805 HU, ширина окна 3718 HU, большая плотность выступов обусловлена более тесной укладкой филамента в горизонтальной плоскости); *d* — создания полигональной сетки на основе КТ-данных. КТ — компьютерная томография.

итеративного алгоритма ближайших точек (Iterative Closest Point, ICP) производился расчёт линейных отклонений итоговой CAD-модели. Расчёт проводился от каждой вершины полученной полигональной сетки по нормали к ближайшей поверхности эталона. Статистические расчёты проводили с использованием программы GNU PSPP⁸ (Free Software Foundation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение объёма моделей проводили для предварительной оценки направления искажения их формы. В частности, если объём перестроенной полигональной сетки оказывался меньше (больше) объёма эталонной CAD-модели, то ожидалось уменьшение (увеличение) линейных размеров анализируемой модели. В случае равенства объёмов следовало ожидать либо совпадения размеров, либо их компенсированного искажения. Объёмы эталонов и моделей, полученных различными способами сегментации, приведены в табл. 1.

Обработанные инструментом Remesh полигональные сетки обладают примерно равной плотностью

распределения вершин полигонов на единицу поверхности. При сопоставлении моделей (совмещение вершин кубоидов) с эталонами результирующим набором данных являлось количество узлов полигональной сетки, удалённых от поверхности CAD-модели на определённое расстояние (мм) в наружном (положительные значения) или внутреннем (отрицательные значения) направлении. Пример совмещения модели и получаемой при этом гистограммы отклонения точек поверхности представлен на рис. 3. Дополнительный пик в области положительных значений обусловлен анизотропностью вокселей вдоль оси Z, а также несколько избыточным нанесением материала на боковых гранях кубоида.

Полученные значения искажений геометрических размеров для каждой модели сведены в табл. 2.

Количество измерений, выполненных программой, соответствовало количеству вершин полигональной сетки (порядка 100 тысяч), а распределение отклонений линейных размеров приближено к нормальному. На основании полученных значений программой была построена гауссиана (вещественная функция Гаусса), аргумент максимизации которой был использован в качестве среднего отклонения линейных размеров данной модели. Для построения гистограммы все посчитанные программой линейные отклонения были разбиты по своим значениям на интервалы равной ширины — классы. Для каждой модели рассчитали значение интегральной суммы (Sum) показателей линейных отклонений моделей:

$$\text{Sum} = \sum_{i=1}^n (d_i \times q_i), \quad (1)$$

где d_i — минимальное значение линейного отклонения в i -м классе, q_i — количество представителей в i -м классе, n — общее количество классов.

Линейное нормирование по формуле (2) было применено для каждой из величин (интегральной суммы и изменения объёма) с целью приведения их к безразмерному виду.

$$\tilde{x}_i = \frac{x_i - x_{i, \min}}{x_{i, \max} - x_{i, \min}}. \quad (2)$$

Таблица 1. Объёмы виртуальных моделей

Наименование модели: размеры кубоида, мм (тип и порог сегментации)	Объём, мм ³	Различие с эталоном, мм ³
Эталон 1	3576	-
20×20×12 (авто +500)	3607	31 (0,9%)
20×20×12 (авто 0)	3901	325 (9,1%)
20×20×12 (авто -500)	4255	679 (19%)
20×20×12 (авто -750)	4480	904 (25,3%)
20×20×12 (ручн.)	4538	962 (26,9%)
Эталон 2	28 608	-
40×40×24 (авто -500)	31 140	2532 (8,9%)

⁸ GNU PSPP. Режим доступа: <https://www.gnu.org/software/pspp/>. Дата обращения: 15.05.2021.

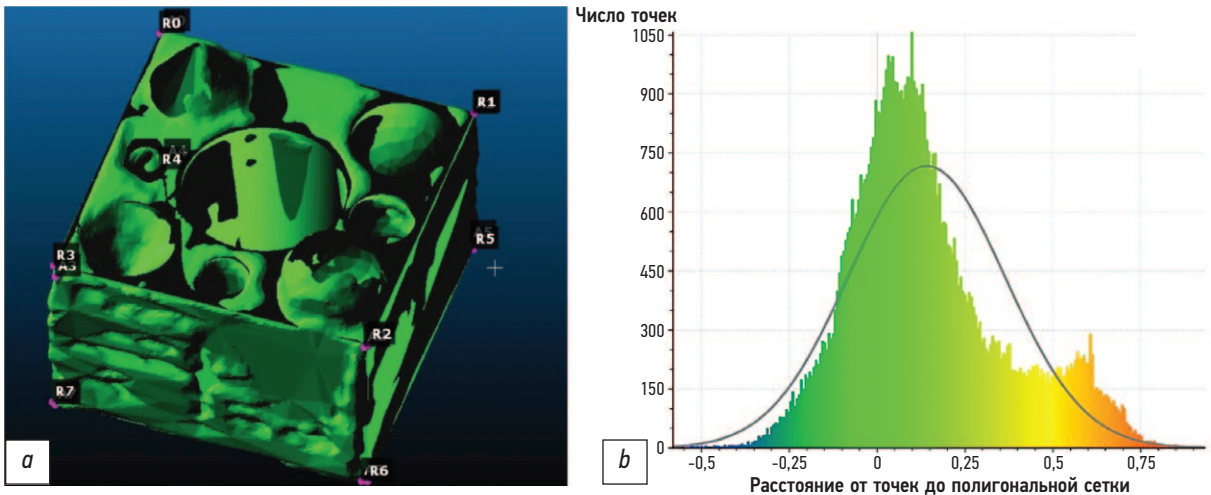


Рис. 3. Совмещение полигональных сеток моделей (а) и гистограмма рассчитанных отклонений линейных размеров (b).

Таблица 2. Показатели линейных отклонений размеров моделей

Наименование модели	Минимальное значение, мм	Максимальное значение, мм	Среднее значение, мм	Станд. отклонение, мм	Интегральная сумма, мм
20×20×12 (авто +500)	-0,58	1,146	0,026	0,214	1904
20×20×12 (авто 0)	-0,533	1,019	0,141	0,223	9532
20×20×12 (авто -500)	-0,421	1,129	0,296	0,211	20 756
20×20×12 (авто -750)	-0,675	1,107	0,373	0,197	27 179
20×20×12 (ручн.)	-0,809	1,068	0,411	0,253	18 190
40×40×24 (авто -500)	-0,862	1,353	0,37	0,275	50 213

Линейно нормированные значения интегральных сумм сравнивали с показателями изменения объёма у соответствующих моделей для проверки направления искажения формы (рис. 4).

Сравнение значений интегральных сумм линейных отклонений и относительных изменений объёма моделей с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена показало высокую корреляцию между

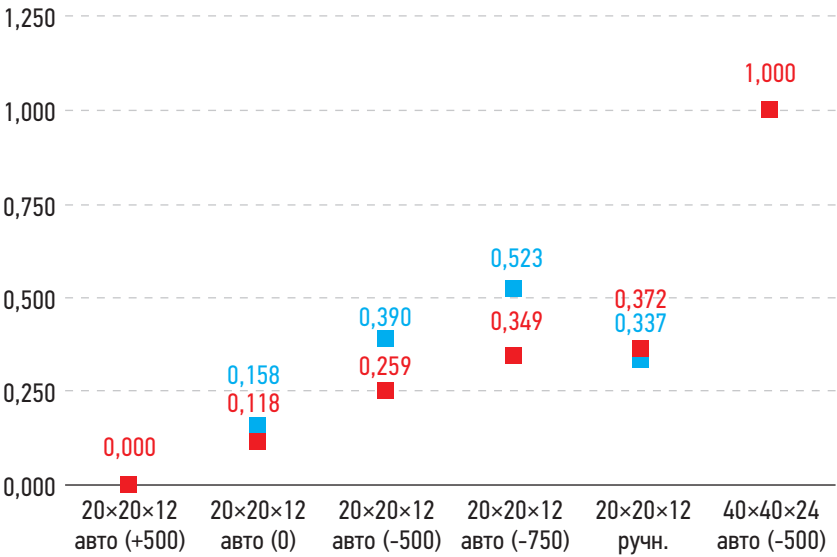


Рис. 4. Линейные нормированные значения: красный цвет — различия объёма моделей с эталоном, синий цвет — различия интегральной суммы линейных отклонений.

ними ($p=0,83$; $t_{\text{эм}}=5,27$, $p=0,05$). Таким образом, изменение объёма воспроизведённой модели соответствует линейным отклонениям, измеренным используемыми программными средствами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Процесс создания медицинского прототипа включает в себя 3 основных этапа: сбор данных (сканирование), обработка данных (создание виртуальной модели) и 3D-печать [13].

На первом этапе проводится лучевое исследование, позволяющее получить данные о трёхмерном строении области интереса с высоким пространственным разрешением (компьютерная или магнитно-резонансная томография, трёхмерное ультразвуковое сканирование), результаты которого сохраняются в виде дискретизированных изображений формата DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine). Изменение геометрии на данной стадии может быть обусловлено спецификой получения и обработки диагностической информации выбранным методом визуализации.

Второй этап предполагает проведение сегментации (выделение вокселей медицинских изображений, относящихся к создаваемой модели), преобразование сетки вокселей в полигональную сетку и редактирование полученной трёхмерной модели. Сегментация бывает трёх видов — ручной (полностью выполняемой оператором), полуавтоматической (выполняемой компьютером с коррекцией оператором) и автоматической (полностью выполняемой компьютером) [14]. Автоматизированные способы выглядят более привлекательными благодаря меньшим трудозатратам, но из-за особенностей используемых при этом компьютерных алгоритмов геометрия конечного изделия может быть сильно искажена, а их точность требует отдельного изучения [15]. Именно поэтому на данной стадии необходимо участие специалиста со знанием анатомии (в частности, лучевой) для корректного выделения и редактирования объектов интереса. Благодаря такому подходу основной причиной искажения геометрии на данной стадии является человеческий фактор.

На третьем этапе производится трёхмерная печать полученной виртуальной модели. Для его успешной реализации производится предварительная подготовка (слайсинг) модели, а после печати, при необходимости, осуществляется постобработка модели (удаление поддержек, обработка поверхности). Вклад данной стадии в искажение геометрии конечного изделия зависит в первую очередь от типа используемого аддитивного оборудования.

Таким образом, для оценки геометрических искажений в процессе прототипирования необходимо выполнение всех трёх его основных этапов на некотором физическом фантоме с заранее известными линейными

размерами и задаваемыми характерными элементами конструкции. Известно, что условия сканирования и настройки печати способны оказывать воздействие на точность получаемого изделия [10, 16], поэтому соответствующие параметры сохранялись на одинаковом уровне для всех производимых моделей.

Существует множество различных программных пакетов, позволяющих проводить сегментацию медицинских изображений. Использование программы 3D Slicer на этапе создания виртуальной модели из DICOM-данных было вызвано доступностью (распространяется как «открытое» программное обеспечение) и наличием большого числа дополнительных модулей и расширений, делающих её идеальным инструментом для предоперационного планирования [17].

Полученные результаты подтверждают описанный ранее эффект «гантели», согласно которому уменьшение порогового значения автоматической сегментации приводит к расширению контура получаемой модели [8]. Так, при снижении порога с +500 HU до -750 HU среднее значение смещения точек поверхности от эталона последовательно увеличивалось с 0,026 до 0,373 мм соответственно. При этом можно заметить, что данные искажения в большей степени зависят от способа сегментации, чем от размеров сканируемого объекта, т.к. при пропорциональном увеличении модели в 2 раза во всех измерениях среднее значение линейных отклонений оказалось выше на 24% в сравнении с аналогичным показателем для моделей исходного размера с тем же порогом и на 10% ниже, чем у моделей исходного размера, сегментированных вручную.

Относительно высокие значения геометрических отклонений у модели, сегментированной вручную (на 0,41 мм для образца с основанием 20×20 мм), могут быть вызваны выравниванием оператором боковых граней кубоида по рёбрам, которые оказались несколько смещены наружу (в процессе 3D-печати), что наблюдается также при сегментации полуавтоматическим способом. При этом стоит отметить, что данные модели лучше передавали исходную форму благодаря сохранению всех контрольных элементов и отсутствию дефектов стенок (рис. 5).

При визуальной оценке моделей, автоматически сегментированных с порогом 0 HU и +500 HU, наблюдались дефекты стенки толщиной 1,2 мм, а у моделей с порогами -750 HU, -500 HU и 0 HU отсутствовали спроектированные сквозные отверстия диаметром 1 мм. Наличие дефектов, ширина которых превышает модуль минимальных отклонений геометрии, объясняется тем, что измерение толщины осуществляется по двум поверхностям, каждая из которых имеет отклонения (рис. 6). Таким образом, суммация линейного смещения вершины относительно внешней поверхности (отрезок d_1) со смещением близлежащей вершины относительно внутренней (отрезок d_2) может соответствовать дефекту

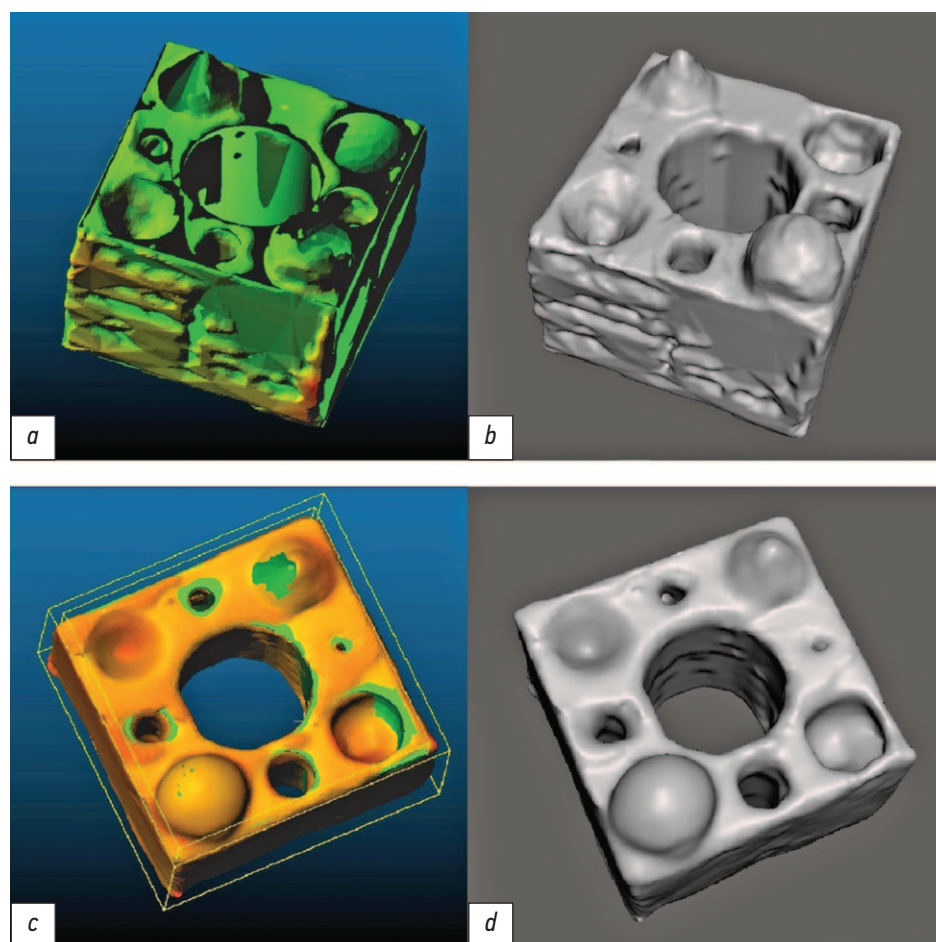


Рис. 5. Внешний вид моделей, сегментированных полуавтоматическим с порогом отсека 0 HU (*a* — с картой отклонений от эталона, *b* — общий вид) и ручным (*c* — с картой отклонений от эталона, *d* — общий вид) способом.

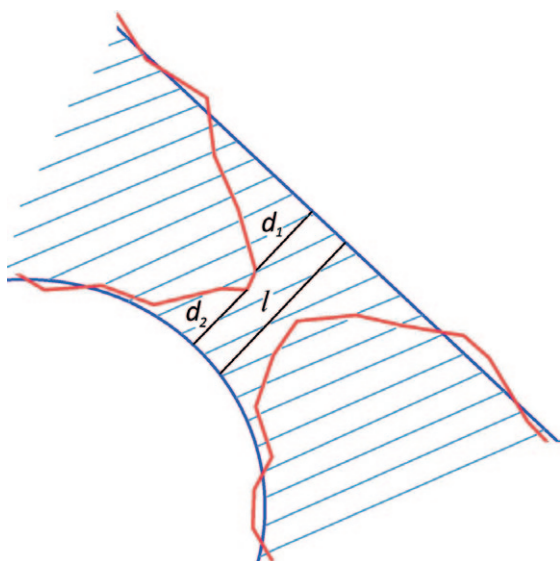


Рис. 6. Измерение линейных отклонений от эталона (синие линии) в области дефекта сравниваемой модели (красные линии).

стенки толщиной l , превышающему величину максимального линейного отклонения. Аналогично суммация положительных отклонений приводит к «заращению» отверстий, превышающих максимальное отклонение

размеров, вычисленное по результатам работы алгоритма ICP. Именно поэтому при использовании полученных данных стоит иметь в виду, что линейные размеры воспроизводимых моделей включают в себя по два значения линейного смещения.

Каналы диаметром 1 мм, не выявленные на упомянутых экземплярах при визуальной оценке, также не были оценены алгоритмом, т.к. на моделях отсутствовали соответствующие данным каналам вершины полигонов.

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования могут являться относительно малый объём выборки, а также использование материала, не соответствующего истинному составу костной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе создания изделия средствами медицинского прототипирования (сканирование, 3D-моделирование, 3D-печать) неизбежно происходит искажение исходной формы. Изменение объёма моделей, как и средние линейные отклонения точек их

поверхности от эталона, определённые при помощи итеративного алгоритма ближайших точек, имеют положительные значения. Искажение в большей степени зависит от выбранного способа сегментации, чем от общих масштабов модели или её частей. Использование ручного способа сегментации в сравнении с полуавтоматическим приводит к несколько большему искажению линейных размеров, вызванному выравниванием модели по недостоверным ориентирам, но позволяет воспроизводить все элементы исходного образца. Таким образом, в случае необходимости сохранения визуализируемых анатомических структур следует предусмотреть корректировку получаемых виртуальных моделей специалистом. При этом можно ограничиться использованием различных пороговых значений в зонах с плотными и разреженными структурами. Если же рядом мелких структур можно пренебречь, а основной задачей является соответствие общих габаритов изделия моделируемому органу, то предпочтительнее использовать полуавтоматическую сегментацию, порог которой должен быть подобран экспериментально в зависимости от тканевого состава и параметров сканирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и публикации статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А.В. Ширшин — поиск публикаций по теме, анализ литературы, разработка дизайна исследования, обработка полученных результатов, написание текста; И.С. Железняк — определение основной направленности обзора, экспертная оценка обзора литературы, разработка дизайна исследования; В.Н. Малаховский — экспертная оценка обзора литературы, систематизация и финальное редактирование обзора; С.В. Кушнарев — поиск публикаций по теме, определение материалов исследования; Н.С. Горина — анализ литературы, определение методов исследования. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Competing interests. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Author contribution. Aleksandr V. Shirshin — search for relevant publications, literature analysis, research design development, data processing, writing; Igor S. Zheleznyak — determination of the main focus of the review, expert evaluation of literature review, research design development; Vladimir N. Malakhovsky — expert evaluation of literature review, systematization and final editing of the review; Sergey V. Kushnarev — search for relevant publications, determination of research materials; Nataliya S. Gorina — literature analysis, determination of research methods. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trauner K.B. The emerging role of 3D printing in arthroplasty and orthopedics // *Journal of Arthroplasty*. 2018. Vol. 33, N 8. P. 2352–2354. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.033
2. Randazzo M., Pisapia J.M., Singh N., Thawani J.P. 3D printing in neurosurgery: a systematic review // *Surgical Neurology International*. 2016. Vol. 7, Suppl. 33. P. S801–S809. doi: 10.4103/2152-7806.194059
3. Meier L.M., Meineri M., Qua Hiansen J., Horlick E.M. Structural and congenital heart disease interventions: the role of three-dimensional printing // *Netherlands Heart Journal*. 2017. Vol. 25, N 2. P. 65–75. doi: 10.1007/s12471-016-0942-3
4. Ochoa S., Segal J., Garcia N., Fischer E.A. Three-dimensional printed cardiac models for focused cardiac ultrasound instruction // *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2019. Vol. 38, N 6. P. 1405–1409. doi: 10.1002/jum.14818
5. Takao H., Amemiya S., Shibata E., Ohtomo K. 3D printing of pre-operative simulation models of a splenic artery aneurysm: precision and accuracy // *Academic Radiology*. 2017. Vol. 24, N 5. P. 650–653. doi: 10.1016/j.acra.2016.12.015
6. Owen B.D., Christensen G.E., Reinhardt J.M., Ryken T.C. Rapid prototype patient-specific drill template for cervical pedicle screw placement // *Computer Aided Surgery*. 2007. Vol. 12, N 5. P. 303–308. doi: 10.3109/10929080701662826
7. Sánchez-Sánchez Á., Girón-Vallejo Ó., Ruiz-Pruneda R., et al. Three-dimensional printed model and virtual reconstruction: an extra tool for pediatric solid tumors surgery // *European Journal of Pediatric Surgery Reports*. 2018. Vol. 6, N 1. P. e70–e76. doi: 10.1055/s-0038-1672165
8. Choi J.Y., Choi J.H., Kim N.K., et al. Analysis of errors in medical rapid prototyping models // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002. Vol. 31, N 1. P. 23–32. doi: 10.1054/ijom.2000.0135
9. Kwun J.D., Kim H.J., Park J., et al. Open wedge high tibial osteotomy using three-dimensional printed models: experimental analysis using porcine bone // *Knee*. 2017. Vol. 24, N 1. P. 16–22. doi: 10.1016/j.knee.2016.09.026
10. Chung M., Radacsi N., Robert C., et al. On the optimization of low-cost FDM 3D printers for accurate replication of patient-specific abdominal aortic aneurysm geometry. Version 2 // *3D Printing in Medicine*. 2018. Vol. 4, N 1. P. 2. doi: 10.1186/s41205-017-0023-2
11. El-Katatny I., Masood S.H., Morsi Y.S. Error analysis of FDM fabricated medical replicas // *Rapid Prototyping Journal*. 2010. Vol. 16, N 1. P. 36–43. doi: 10.1108/13552541011011695
12. Salmi M., Paloheimo K.S., Tuomi J., et al. Accuracy of medical models made by additive manufacturing (rapid manufacturing) // *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*. 2013. Vol. 41, N 7. P. 603–609. doi: 10.1016/j.jcms.2012.11.041

13. Mitsouras D., Liacouras P., Imanzadeh A., et al. Medical 3D printing for the radiologist // *Radiographics*. 2015. Vol. 35, N 7. P. 1965–1988. doi: 10.1148/rq.2015140320
14. Dionísio F.C., Oliveira L.S., Hernandez M.A., et al. Manual and semiautomatic segmentation of bone sarcomas on MRI have high similarity // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020. Vol. 53, N 2. P. e8962. doi: 10.1590/1414-431x20198962
15. Parmar C., Rios Velazquez E., Leijenaar R., et al. Robust radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric

- segmentation // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 7. P. e102107. doi: 10.1371/journal.pone.0102107
16. De Lima Moreno J.J., Liedke G.S., Soler R., et al. Imaging factors impacting on accuracy and radiation dose in 3D printing // *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2018. Vol. 17, N 4. P. 582–587. doi: 10.1007/s12663-018-1098-z
17. Narizzano M., Arnulfo G., Ricci S., et al. SEEG assistant: a 3DSlicer extension to support epilepsy surgery // *BMC Bioinformatics*. 2017. Vol. 18, N 1. P. 124. doi: 10.1186/s12859-017-1545-8

REFERENCES

1. Trauner KB. The emerging role of 3D printing in arthroplasty and orthopedics. *J Arthroplasty*. 2018;33(8):2352–2354. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.033
2. Randazzo M, Pisapia JM, Singh N, Thawani JP. 3D printing in neurosurgery: a systematic review. *Surg Neurol Int*. 2016;7(Suppl 33):S801–S809. doi: 10.4103/2152-7806.194059
3. Meier LM, Meineri M, Qua Hiansen J, Horlick EM. Structural and congenital heart disease interventions: the role of three-dimensional printing. *Neth Heart J*. 2017;25(2):65–75. doi: 10.1007/s12471-016-0942-3
4. Ochoa S, Segal J, Garcia N, Fischer EA. Three-dimensional printed cardiac models for focused cardiac ultrasound instruction. *J Ultrasound Med*. 2019;38(6):1405–1409. doi: 10.1002/jum.14818
5. Takao H, Amemiya S, Shibata E, Ohtomo K. 3D printing of preoperative simulation models of a splenic artery aneurysm: precision and accuracy. *Acad Radiol*. 2017;24(5):650–653. doi: 10.1016/j.acra.2016.12.015
6. Owen BD, Christensen GE, Reinhardt JM, Ryken TC. Rapid prototype patient-specific drill template for cervical pedicle screw placement. *Comput Aided Surg*. 2007;12(5):303–308. doi: 10.3109/10929080701662826
7. Sánchez-Sánchez Á, Girón-Vallejo Ó, Ruiz-Pruneda R, et al. Three-dimensional printed model and virtual reconstruction: an extra tool for pediatric solid tumors surgery. *European J Pediatr Surg Rep*. 2018;6(1):e70–e76. doi: 10.1055/s-0038-1672165
8. Choi JY, Choi JH, Kim NK, et al. Analysis of errors in medical rapid prototyping models. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002;31(1):23–32. doi: 10.1054/ijom.2000.0135
9. Kwun JD, Kim HJ, Park J, et al. Open wedge high tibial osteotomy using three-dimensional printed models: Experiment-

- tal analysis using porcine bone. *Knee*. 2017;24(1):16–22. doi: 10.1016/j.knee.2016.09.026
10. Chung M, Radacs N, Robert C, et al. On the optimization of low-cost FDM 3D printers for accurate replication of patient-specific abdominal aortic aneurysm geometry. Version 2. *3D Print Med*. 2018;4(1):2. doi: 10.1186/s41205-017-0023-2
11. El-Katatny I, Masood SH, Morsi YS. Error analysis of FDM fabricated medical replicas. *Rapid Prototyp J*. 2010;16(1):36–43. doi: 10.1108/13552541011011695
12. Salmi M, Paloheimo KS, Tuomi J, et al. Accuracy of medical models made by additive manufacturing (rapid manufacturing). *J Craniomaxillofac Surg*. 2013;41(7):603–609. doi: 10.1016/j.jcms.2012.11.041
13. Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, et al. Medical 3D printing for the radiologist. *Radiographics*. 2015;35(7):1965–1988. doi: 10.1148/rq.2015140320
14. Dionísio FC, Oliveira LS, Hernandez MA, et al. Manual and semiautomatic segmentation of bone sarcomas on MRI have high similarity. *Braz J Med Biol Res*. 2020;53(2):e8962. doi: 10.1590/1414-431x20198962
15. Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, et al. Robust radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *PLoS One*. 2014;9(7):e102107. doi: 10.1371/journal.pone.0102107
16. De Lima Moreno JJ, Liedke GS, Soler R, et al. Imaging factors impacting on accuracy and radiation dose in 3D printing. *J Maxillofac Oral Surg*. 2018;17(4):582–587. doi: 10.1007/s12663-018-1098-z
17. Narizzano M, Arnulfo G, Ricci S, et al. SEEG assistant: a 3DSlicer extension to support epilepsy surgery. *BMC Bioinformatics*. 2017;18(1):124. doi: 10.1186/s12859-017-1545-8

ОБ АВТОРАХ

* Шишин Александр Вадимович;

адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1494-9626>; eLibrary SPIN: 4412-0498; e-mail: asmdot@gmail.com

Железняк Игорь Сергеевич, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7383-512X>;
eLibrary SPIN: 1450-5053; e-mail: igzh@bk.ru

Малаховский Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, ассистент кафедры;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0663-9345>;
eLibrary SPIN: 2014-6335;
e-mail: malakhovskiyvova@gmail.com

AUTHORS' INFO

* Aleksandr V. Shirshin;

address: 6G, Akademika Lebedeva street, Saint-Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1494-9626>; eLibrary SPIN: 4412-0498; e-mail: asmdot@gmail.com

Igor S. Zheleznyak, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7383-512X>; eLibrary SPIN: 1450-5053; e-mail: igzh@bk.ru

Vladimir N. Malakhovsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0663-9345>;
eLibrary SPIN: 2014-6335; e-mail: malakhovskiyvova@gmail.com

Кушнарев Сергей Владимирович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2841-2990>;
eLibrary SPIN: 5859-0480; e-mail: s.v.kushnarev@yandex.ru

Горина Наталья Сергеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8195>;
eLibrary SPIN: 8175-6746; e-mail: natali_bgmu@mail.ru

Sergey V. Kushnarev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2841-2990>;
eLibrary SPIN: 5859-0480; e-mail: s.v.kushnarev@yandex.ru

Nataliya S. Gorina;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8195>;
eLibrary SPIN: 8175-6746; e-mail: natali_bgmu@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77311>

Объективные критерии МРТ-оценки эффективности лечения метастазов в кости у больных раком предстательной железы и раком молочной железы: систематический обзор и метаанализ

В.О. Рипп, Т.П. Березовская, С.А. Иванов

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Возможность персонализированного подхода к лечению метастатического рака предстательной железы (РПЖ) и рака молочной железы (РМЖ) требует объективных методов оценки ответа на лечение очагов в скелете. Доказанная высокая эффективность МРТ в выявлении метастазов в кости в сочетании с отсутствием ионизирующего излучения создаёт предпосылки для использования метода в мониторингировании хода лечения на основе объективных критериев оценки терапевтического эффекта.

Цель — оценить возможности объективных количественных и полуколичественных МРТ-критериев в определении эффективности лечения (радио-, химио-, гормоно- и таргетная терапия) метастазов в кости, применявшихся в клинических исследованиях у больных РПЖ и РМЖ.

Материалы и методы. Поиск в базах данных Embase, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled trials (CENTRAL), eLibrary осуществлялся до 01.06.2021 по ключевым словам «magnetic resonance imaging», «MRI», «DWI», «treatment response», «prostate cancer», «breast cancer», «bone metastasis» на английском и русском языках. В обзор включали только исследования по объективной МРТ-оценке эффективности любого типа лечебного воздействия (за исключением хирургии) при метастатическом поражении скелета.

Результаты. На основании анализа 11 исследований, отобранных из 312 источников, выделены 4 группы объективных МРТ-критериев оценки терапевтического эффекта при метастатическом поражении костей у больных РПЖ и РМЖ, включающих динамику размеров, интенсивности сигнала на диффузионно-взвешенном изображении, числовых значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), общей опухолевой нагрузки. Изменения этих количественных и полуколичественных показателей во всех работах, за единственным исключением, имели одинаковую направленность, хотя и различались числовыми значениями. Учитывая статистически значимую гетерогенность ($p < 0,1$ для критерия χ^2 и при $I^2 > 40\%$) для значений ИКД до и после лечения, для анализа использовалась модель случайных эффектов. Изменение ИКД в результате лечения в среднем составило $+0,35 [+0,12; +0,49] \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ со средними значениями ИКД до лечения $0,83 [0,71; 1,03] \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, после лечения — $1,18 [0,83; 1,49] \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Заключение. МРТ является информативной методикой для объективной оценки ответа костных метастазов на терапию у больных РПЖ и РМЖ на основе количественных и полуколичественных критериев и имеет значительный потенциал в качестве диагностического инструмента для мониторингирования эффективности лечения метастатического поражения скелета.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; метастазы в кости; ответ на лечение; метастатический рак молочной железы; метастатический рак предстательной железы.

Как цитировать

Рипп В.О., Березовская Т.П., Иванов С.А. Объективные критерии МРТ-оценки эффективности лечения метастазов в кости у больных раком предстательной железы и раком молочной железы: систематический обзор и метаанализ // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 3. С. 289–300. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77311>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77311>

Objective criteria for MRI evaluation of the effectiveness of treatment of bone metastases in patients with prostate cancer and breast cancer: systematic review and meta-analysis

Vladislav O. Ripp, Tatiana P. Berezovskaya, Sergey A. Ivanov

A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The possibility of a personalized approach to the treatment of metastatic prostate cancer and breast cancer requires objective methods for the evaluation of the response of foci treatment in the skeleton. The proven high efficiency of MRI in detecting bone metastases, in combination with the absence of ionizing radiation, has laid the groundwork for using this method in monitoring the treatment course based on objective criteria for evaluation of the therapeutic outcome.

AIM: To assess the possibilities of quantitative and semi-quantitative parameters of MRI-evaluation of treatment efficacy (radiation, chemotherapy, hormone therapy, and targeted therapy) of bone metastases that were used in prostate and breast cancer clinical trials.

MATERIALS AND METHODS: We searched the databases Embase, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), eLibrary until April 1, 2021, using the following keywords: magnetic resonance imaging, MRI, DWI, treatment response, prostate or breast cancer, and bone metastasis. We only included studies related to the MRI-evaluation of treatment efficacy of any type of therapeutic intervention (with the exception of surgery) for metastatic skeletal lesions in this review.

RESULTS: We selected and analyzed 11 out of 312 sources found as a result of the search. It allowed us to identify four groups of objective MRI criteria for evaluating the therapeutic effect in metastatic bone lesions in patients with prostate and breast cancer, including the dynamics of sizes, signal intensity on DWI, ADC, and tumor total diffusion volume (tDV). Changes in these quantitative and semi-quantitative indicators, with only one exception, had the same direction, although they differed in numerical values. A random-effects model was used for analysis considering the presence of statistically significant heterogeneity ($p < 0,1$ for χ^2 test; $I^2 > 40\%$). The change in ADC as a result of treatment averaged $+0.35 [+0.12; +0.49] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, with average values of ADC before treatment — $0.83 [0.71; 1.03] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, after treatment — $1.18 [0.83; 1.49] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

CONCLUSION: MRI is an informative technique for the objective evaluation of the response of bone metastases to therapy in patients with prostate cancer and breast cancer based on quantitative and semi-quantitative parameters. It has significant potential as a diagnostic test instrument for monitoring the effectiveness of treatment of metastatic skeletal lesions.

Keywords: magnetic resonance imaging; bone metastasis; treatment response; metastatic breast cancer; metastatic prostate cancer.

To cite this article

Ripp VO, Berezovskaya TP, Ivanov SA. Objective criteria for MRI evaluation of the effectiveness of treatment of bone metastases in patients with prostate cancer and breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):289–300. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77311>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77311>

MRT评估前列腺癌和乳腺癌骨转移有效性的客观标准：系统评论和核心分析

Vladislav O. Ripp, Tatiana P. Berezovskaya, Sergey A. Ivanov

A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

简评

论证转移性前列腺癌（PC）和乳腺癌（BC）的个体化治疗需要客观的方法来评估对骨骼病灶治疗的反应。经过验证的高效MRT在骨骼中鉴定与没有电离辐射的組合的鉴定产生的前提是使用该方法在监测基于评估治疗效果的客观标准治疗治疗方法时的先决条件。

目标是估计客观定量和半定量MRT标准的可能性，用于确定患有PC和BC患者的临床研究中使用的骨骼中的治疗的有效性（无线电，化学 - 激素和靶向治疗）。

材料与方法Embase, PubMed数据库, Cochrane Central寄存器（中央），Elibrary通过关键词“磁共振成像”，“MRI”，“DWI”，“治疗反应”，“前列腺”癌症“，”乳腺癌“，英语和俄语”骨转移“。概述仅包括在骨架的转移病变期间对任何类型治疗效果（外科除外）有效性的客观MRT评估的研究。

结果。根据分析选自312次来源的11项研究，4组客观MRI标准，用于估算PC和BC患者骨骼的转移损伤期间的治疗效果，包括尺寸的动态；扩散加权图像上的信号强度；测量扩散系数（MDC）的数值；总肿瘤载荷。所有作品中，这些定量和半定量指标的变化在唯一的例外，虽然它们具有相同的焦点，但它们的数值不同。鉴于治疗前后的ICD值的统计学上显著的异质性（ $p < 0,1$ 对于 χ^2 标准和 $I^2 > 40\%$ ）进行治疗前后的MDC值，用于分析随机效应的模型。治疗导致的CDI变化平均为 $+0.35 [+0.12; +0.49] \times 10^{-3}$ 平方毫米/秒治疗前平均ADC值 $0.83 [0.71; 1.03] \times 10^{-3}$ 平方毫米/秒，处理后 $-1.18 [0.83; 1.49] \times 10^{-3}$ 平方毫米/秒。

结论MRI 是一种基于定量和半定量标准客观评估前列腺癌和乳腺癌患者骨转移对治疗反应的信息技术，具有作为监测转移性骨骼病变治疗效果的诊断工具的巨大潜力。

关键词：磁共振成像；骨转移；对治疗的反应；转移性乳腺癌；转移性前列腺癌。

引用本文

Ripp VO, Berezovskaya TP, Ivanov SA. MRT评估前列腺癌和乳腺癌骨转移有效性的客观标准：系统评论和核心分析. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):289–300. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77311>

收到: 03.08.2021

接受: 02.09.2021

发布日期: 22.09.2021

Список сокращений

ГТ — гормонотерапия
ДВИ — диффузионно-взвешенное изображение
ИКД — измеряемый коэффициент диффузии
ИС — интенсивность сигнала
МРТ — магнитно-резонансная томография
ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией
РМЖ — рак молочной железы

РПЖ — рак предстательной железы
РТ — радиотерапия
T1-ВИ — T1-взвешенное изображение
ТТ — таргетная терапия
ХТ — химиотерапия
tDV (tumor total diffusion volume) — общая опухолевая нагрузка

ВВЕДЕНИЕ

Метастатическое поражение скелета часто встречается при диссеминации рака предстательной железы (РПЖ) и рака молочной железы (РМЖ), обнаруживается в 70–80% случаев аутопсий, иногда являясь единственной локализацией отдалённых метастазов. Более чем у 50% пациентов отдалённое метастазирование начинается с поражения костей [1–3].

Появление костных метастазов приводит к ухудшению физического, функционального, эмоционального состояния больных и сокращает продолжительность жизни. Если при терапии олигометастатического поражения возможно проведение радикального лечения, то при диссеминированном процессе прогноз значительно хуже, и лечение носит преимущественно паллиативный характер, направленный на улучшение общего качества жизни таких пациентов. Совершенствование химио- и гормонотерапии, разработка агрессивной мультимодальной терапии позволяют индивидуализировать лечение, корректируя его на основе оценки достигнутого терапевтического эффекта [4, 5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) зарекомендовала себя эффективным методом в выявлении метастатического поражения скелета с более высокими показателями чувствительности и специфичности (90,5 и 95% соответственно), чем скintiграфия (72,9 и 93,9%), и по крайней мере сопоставимыми — с совмещённой позитронно-эмиссионной и компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с холином (89,7 и 96%) [6–8]. Возможность использования МРТ для оценки эффективности лечения метастазов в кости начали изучать достаточно давно, используя динамику размеров и интенсивности МР-сигнала на конвенциональных изображениях. С появлением диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) и МРТ всего тела появились новые критерии оценки ответа на лечение очагов в костях. Однако до настоящего времени не выработано единого подхода к МРТ-оценке эффективности лечения метастазов в кости на основе объективных критериев, а данные о МРТ-семиотике отечественных очагов противоречивы [9–12].

Цель исследования — оценить возможности объективных количественных и полуколичественных МРТ-критериев в определении эффективности лечения

(радиотерапия, химио- и гормонотерапия, таргетная терапия) метастазов в кости, применявшихся в клинических исследованиях у больных РПЖ и РМЖ.

МЕТОДЫ

Данная работа написана в соответствии с критериями PRISMA (предпочтительные параметры отчётности для систематических обзоров и метаанализа) [13].

Критерии соответствия

Критерии включения. Подходящие публикации выбирали по принципу PICOS [14]. Пациенты (P): от 18 лет и старше, имеющие гистологически подтверждённый РМЖ или РПЖ с метастатическим поражением костей. Тип вмешательства (I): МРТ как отдельных областей, так и всего тела; в протокол МРТ должны входить стандартные анатомические импульсные последовательности (T1-, T2-взвешенные изображения, STIR) и/или ДВИ с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Группа сравнения (C): нет. Исходы (O): сканирование костных метастазов проводили не ранее чем за неделю до начала и через 1–6 мес от начала противоопухолевого лечения; эталонная оценка ответа для его сопоставления с данными МРТ проводилась с помощью методов лабораторной диагностики (определение уровня простатспецифического антигена в крови), результатов инструментальных исследований (спиральная компьютерная томография, скintiграфия скелета и ПЭТ-КТ), а также гистологического исследования с оценкой лечебного патоморфоза опухоли. Типы исследований (S): работы, в которых проводилось МРТ до начала и спустя 1–6 мес от начала противоопухолевого лечения. Ограничения по типу получаемой пациентами терапии (химическая, гормональная, таргетная, лучевая) отсутствовали.

Критерии невключения: пациенты, получившие хирургическое лечение метастатических очагов в костях.

Принимая во внимание технические разработки в области МРТ, были отобраны исследования, включающие: 1) оценку ДВИ и ИКД, опубликованные после 1 января 2010 г.; 2) только стандартные анатомические последовательности, опубликованные после 1 января 1998 г.

Критерии исключения: статьи, написанные не на русском и английском языках; тезисы конференций, описание клинических случаев; исследования на животных.

Источники информации

Поиск и отбор публикаций проводили в электронных базах данных Embase, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled trials (CENTRAL), eLibrary. Последний поиск осуществлён 01 июня 2021 г.

Поиск. Поиск проводился среди проспективных и ретроспективных клинических исследований и рандомизированных контролируемых исследований с использованием следующих терминов библиотеки MeSH и ключевых слов: «Magnetic resonance imaging», «DWI», «treatment», «response», «prostate cancer», «breast cancer», «bone metastasis».

Отбор исследований. Поиск и последующий отбор проводился двумя независимыми рецензентами. Любые разногласия и вопросы, требующие обсуждения, разрешались главным исследователем. На первом этапе рассматривались названия/тезисы/абстракты на предмет соответствия теме обзора и возможности наличия необходимых данных. На втором этапе проводился полный анализ публикаций в соответствии с критериями включения и исключения.

Сбор данных. Для сбора данных была разработана форма-таблица. Двумя рецензентами была извлечена следующая информация: название публикации, год публикации, авторы, DOI, первичный очаг, популяция пациентов, метод лечения, сроки исследования, используемые импульсные последовательности, референсный метод, МР-семиотика, значения ИКД и интенсивности сигнала до лечения, МР-семиотика, значения ИКД и интенсивности сигнала после лечения.

Риск систематической ошибки. Для оценки риска систематической ошибки и предвзятости в отдельных исследованиях использован контрольный список вопросника QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) [15]. Тексты публикаций оценивались по следующим критериям: набор пациентов, исследуемая методика, эталонная методика, временные интервалы между исследуемой и эталонной методикой. Отдельные вопросы из списка QUADAS-2 не использовали ввиду отсутствия необходимости (например, в работах, где оценивали ИКД, не использовали вопрос, связанный с ослеплением интерпретатора исследования, так как ИКД — это объективная оценка). После анализа каждого исследования двумя рецензентами на предмет риска систематической ошибки была составлена гистограмма.

Статистический анализ

Выбор метода анализа и группировки данных (модель случайных эффектов или модель фиксированного эффекта) осуществляли по результатам оценки гетерогенности исследований, включавших определение ИКД, которая проводилась с использованием критерия χ^2 и индекса

гетерогенности I^2 . Гетерогенность исследований считали статистически значимой при $p < 0,1$ для критерия χ^2 и при $I^2 > 40\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор исследований

Из 312 источников, найденных в базах данных Embase, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled trials (CENTRAL), eLibrary, в настоящее исследование были включены 11 исследований (рис. 1).

На первом этапе после отсеивания дубликатов (31) и исследований на животных (8) осталось 273 источника. Далее, на этапе скрининга, после оценки абстрактов и тезисов была отсеяна 181 публикация. После проверки полнотекстовых вариантов работ на предмет соответствия критериям включения осталось 11 источников, которые были включены в настоящий обзор (таблица).

Всего включено 370 пациентов, из них 147 ответили на лечение. В трёх источниках [5, 16, 17] данные о количестве ответивших отсутствовали. Объём выборки каждого из включённых исследований варьировал от 10 до 87 пациентов. В семи исследованиях [9–12, 17–19] в выборку входили только пациенты с первичным очагом в предстательной или молочной железе, в четырёх работах [5, 16, 20, 21] эти локализации составили 85–95% для всей выборки. Средний возраст пациентов варьировал от 47 до 73 лет.

Публикации были разделены на 4 группы в соответствии с используемыми критериями оценки ответа на системную терапию:

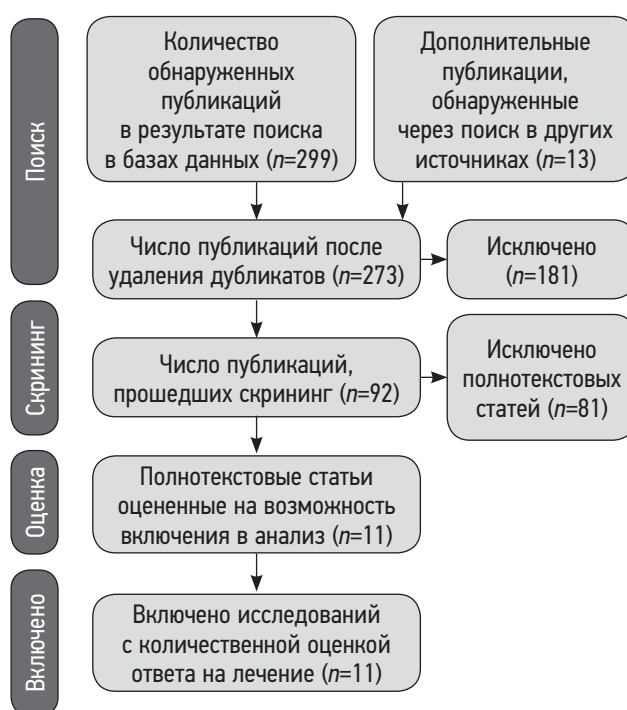


Рис. 1. Блок-схема PRISMA данного исследования.

Таблица. Характеристика исследований, включённых в систематический обзор и метаанализ

№	Авторы	Год	Нозология	Вид лечения	Интервал между исследованиями	Индукция магнитного поля, Тл	Модель, производитель МРТ	Объективные критерии
1	Byun и соавт. [5]	2002	РМЖ (90%)	РТ	6 мес	1,5	Не указан	ИКД, ИС (ДВИ)
2	Messiou и соавт. [9]	2011	РПЖ	ХТ	3 мес	1,5	Avanto, Siemens	ИКД
3	Reischauer и соавт. [10]	2010	РПЖ	ГТ	1–3 мес	1,5	Achieva, Philips	ИКД
4	Perez-Lopez и соавт. [11]	2016	РПЖ	ТТ	3 мес	1,5	Avanto, Siemens	ИКД, tDV
5	Blackledge и соавт. [12]	2014	РПЖ, РМЖ	ХТ, ГТ, РТ, ТТ	10–38 нед.	1,5	Avanto, Aera, Siemens	ИКД, tDV
6	Сергеев и соавт. [16]	2016	РМЖ, РПЖ (90%)	ХТ, ГТ, РТ	2–8 мес	1,5	Excelart, Toshiba	ИКД, ИС (ДВИ)
7	Çiray и соавт. [17]	2001	РМЖ	ХТ, ГТ	3–6 мес	0,5	Gyrosan T5, Philips	Размер
8	Brown и соавт. [18]	1998	РМЖ	ГТ, ХТ, РТ	6; 9 мес	1,5	Vision, Siemens	Размер
9	Tombal и соавт. [19]	2005	РПЖ	ХТ	6 мес	1,5	Intera, Philips	Размер
10	Carrabianca и соавт. [20]	2014	РПЖ, РМЖ (90%)	РТ	1; 2 мес	1,5	Symphony, Siemens	ИКД, ИС (ДВИ)
11	Котляров и соавт. [21]	2006	РМЖ, РПЖ (75%)	ХТ, ГТ, РТ	2–8 мес	0,5	Proview Open, Philips	Размер

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; РМЖ — рак молочной железы; РПЖ — рак предстательной железы; ХТ — химиотерапия; ГТ — гормонотерапия; РТ — радиотерапия; ТТ — таргетная терапия; ИКД — измеряемый коэффициент диффузии; ИС — интенсивность сигнала; ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения; tDV — общая опухолевая нагрузка.

- 1) размеры метастатических очагов [17–19, 21];
- 2) интенсивность сигнала на ДВИ [5, 16, 20];
- 3) измеряемый коэффициент диффузии [5, 9–12, 16, 20];
- 4) общий опухолевый объём [11, 12].

В шести работах [9–11, 16, 17, 20] в качестве эталонного теста использовали КТ, сцинтиграфию скелета, простатспецифический антиген (у больных раком предстательной железы), в двух — кроме перечисленных методик применялись ПЭТ [12] и биопсия [5]. В трёх публикациях [18, 19, 21] данные об используемой эталонной методике не указаны.

Параметры сканирования

Параметры сканирования при использовании T1-SE-последовательности в различных исследованиях имели незначительные отличия значений TR и TE (от 400 до 600 мс и от 5 до 16 мс соответственно). Только в одной публикации [10] параметры T1-ВИ значительно отличались и составили 1000 и 3,7 мс. В пяти исследованиях [5, 10–12, 16] с применением ДВИ количество b-факторов составляло 2–3 с начальными и наиболее высокими значениями 0–50 и 800–900 соответственно. В одной работе [9] количество b-факторов составило 4 (0; 50; 250; 750), ещё в одной [20] — 6 (0; 50; 100; 250; 500; 750), при этом в обеих получены более высокие значения ИКД

в сравнении с остальными исследованиями, что может быть следствием изменения параметров сканирования. Толщина среза во всех исследованиях находилась в пределах 4–6 мм как для T1-ВИ, так и для ДВИ.

Классификация объективных оценочных критериев, используемых в литературе

Первым появившимся критерием терапевтического ответа костных метастазов было изменение размеров очага. Стоит отметить, что измерение очагов в костях рекомендуется проводить на T1-ВИ, где они более контрастны, имеют более чёткие контуры и менее выражен перифокальный отёк [6, 22]. Этот критерий был использован в четырёх из 11 отобранных нами работ.

Вторым критерием оценки ответа было полуколичественное определение интенсивности сигнала на ДВИ, встретившееся в 3 из 11 работ. Так как интенсивность сигнала не является физической величиной, её числовое значение может отличаться на разных МР-томографах и при разных параметрах сканирования, поэтому используют отношение интенсивности сигнала в метастазах к интенсивности сигнала в мышцах (signal intensity ratio, SIR).

Третьим критерием оценки ответа на лечение является изменение числового значения ИКД в опухолевых очагах, которое рассчитывают и картируют на основе ДВИ

с несколькими значениями b-факторов. Этот критерий получил наибольшее распространение в последнее время и был использован в 7 работах из 11, однако следует отметить, что значения ИКД зависят от параметров изображения.

Четвёртым, наиболее новым критерием является определение общей опухолевой нагрузки (total diffusion volume, tDV). Объём опухолевой нагрузки (в мл) автоматически рассчитывается по проекции максимальной интенсивности (maximum intensity projection, MIP) ДВИ с полуавтоматически построенной и вручную скорректированной 3D-маской путём подсчёта количества вокселей в заданном диапазоне интенсивности сигнала (рис. 2). Распределение количества вокселей по диапазонам ИКД, соответствующим ответившим, не ответившим и сомнительным очагам, может быть представлено в виде гистограммы [11, 12, 23].

Риск систематической ошибки

Имеется риск систематической ошибки за счёт различия в применяемых методах противоопухолевой терапии и отличий во временных интервалах между МРТ до и после начала лечения, хотя в 50% публикаций интервал составил 2–3 мес. Основным моментом риска систематической ошибки по критериям QUADAS-2 был подбор эталонной методики (рис. 3). В пяти публикациях в качестве эталонных выступали разные методики визуализации для разных пациентов [5, 12], либо это была только сцинтиграфия [16, 17, 20], которая уступает в диагностической ценности МРТ и не имеет необходимых значений чувствительности и специфичности, близких к 100%. В трёх публикациях эталонная методика отсутствовала вовсе [18, 19, 21], а оценку ответа на терапию контролировали по уровню простатспецифического антигена и клиническим данным. В двух работах [17, 18] исследуемая методика проводилась на МР-томографах с напряжённостью магнитного поля 0,5 Тл, что также могло стать источником систематической ошибки.

Результаты оценки ответа костных очагов на системную терапию

Размер. Изменение размеров на T1-ВИ оценивалось в четырёх публикациях [17–19, 21], в трёх из которых

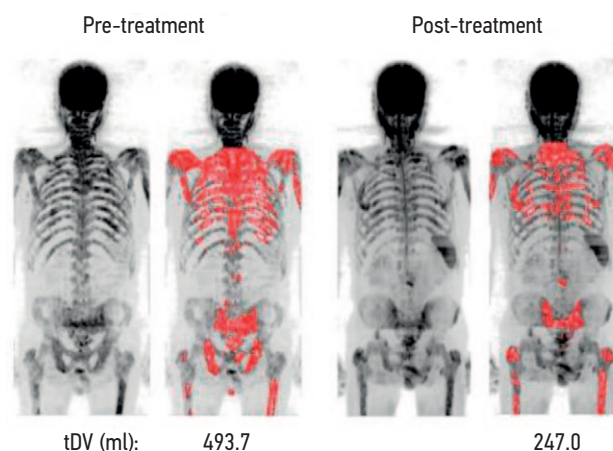


Рис. 2. Визуализация и значения общей опухолевой нагрузки до и после лечения у пациента с выраженным ответом на системную терапию [12].

отмечено значительное уменьшение как отдельно взятых ответивших очагов [18, 19, 21], так и общего опухолевого размера (tumor mass index, TMI), полученного в результате суммации размеров всех метастатических очагов в двух измерениях [17], а В. Tombal с соавт. [19] даже наблюдали полное исчезновение метастатических очагов в двух случаях. Однако стоит учитывать, что повторное исследование они проводили спустя 6 мес, а не через 2–3 мес, как в остальных публикациях. В работе A.L. Brown с соавт. [18] изменения размеров отсутствовали в 77% ответивших очагов, а в 23% было отмечено даже их увеличение.

Интенсивность сигнала на ДВИ. Три исследования [5, 16, 20] содержат данные об изменении интенсивности сигнала в костных метастазах на ДВИ в результате проведённой системной терапии. Во всех работах авторы пришли к однозначному выводу о значительном снижении интенсивности сигнала в ответ на лечение. Однако только S. Carrabianca с соавт. [20] представили числовые значения, указывающие на 35%-ное снижение интенсивности сигнала очагов, ответивших на лучевую терапию.

ИКД. Оценка и анализ количественных значений ИКД проводились в семи работах [5, 9–12, 16, 20]. Н.И. Сергеев с соавт. [16] не приводят данных по каждому

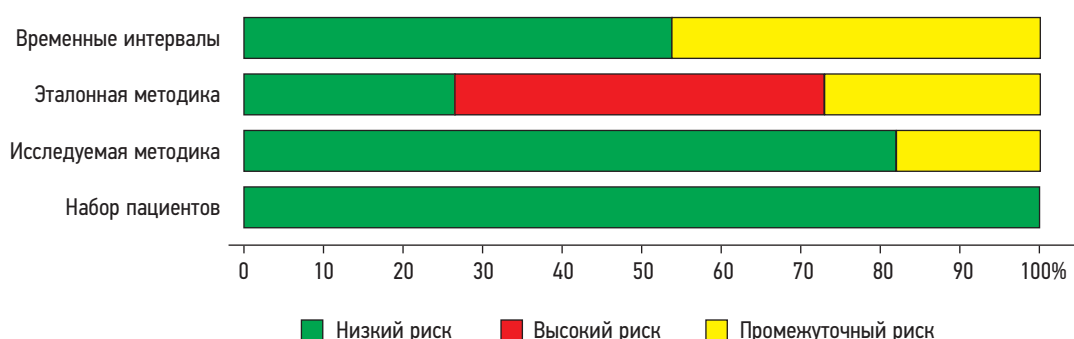


Рис. 3. Риск систематической ошибки по QUADAS-2.

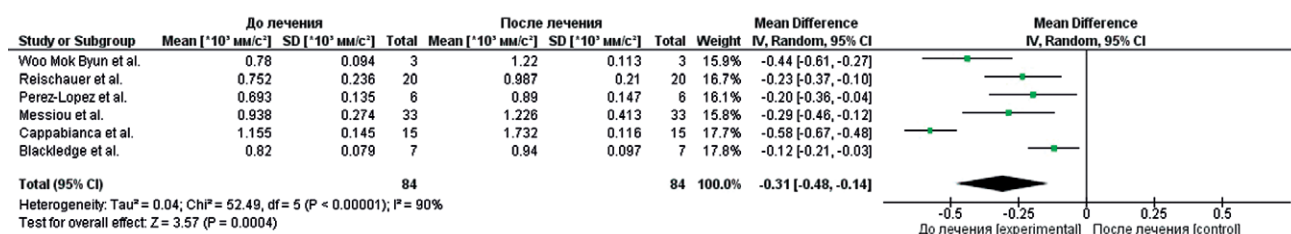


Рис. 4. Форест-график по результатам исследований, определявших изменения значений измеряемого коэффициента диффузии в метастазах в кости, ответивших на лечение.

пациенту или очагу, но указывают на общее повышение ИКД на 25% в ответ на лечение в остеобластических очагах и снижение на 25% — в остеолитических. В шести работах [5, 9–12, 20] были представлены точные значения ИКД до и после лечения. Все авторы отмечают увеличение значений ИКД в ответивших на лечение костных метастазах, что отражает форест-график (рис. 4), построенный с помощью модели случайных эффектов, учитывая наличие статистически значимой гетерогенности результатов ($p < 0,1$ для теста χ^2 и $I^2 > 40\%$).

Изменение ИКД в результате лечения в среднем составило $+0,35$ [$+0,12$; $+0,49$] $\times 10^{-3}$ мм²/с. Размах исходных и посттерапевтических значений ИКД по всем шести публикациям представлен на рис. 5 со средними значениями ИКД до лечения и после него $0,83$ [$0,71$; $1,03$] и $1,18$ [$0,83$; $1,49$] $\times 10^{-3}$ мм²/с соответственно. Несмотря на частично перекрывающиеся значения, видно, что ИКД у ответивших пациентов в целом был выше, чем до начала лечения.

tDV. В двух исследованиях [11, 12] *tDV* оценивали по ДВИ с использованием специального программного обеспечения. Средние значения *tDV* у ответивших пациентов снизились на 59% по данным R. Perez-Lopez с соавт. [11] и на 42,3% по данным M.D. Blackledge с соавт. [12].

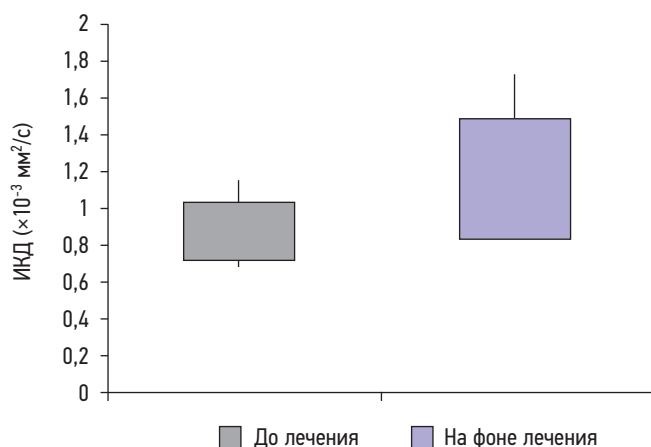


Рис. 5. Диаграмма размаха (boxplot) значений измеряемого коэффициента диффузии метастазов в кости до лечения (серый) и через 1–6 мес от начала терапии (сиреневый), построенная с учётом значений всех ответивших очагов ($n=156$), включённых в публикации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный систематический обзор демонстрирует возможности использования МРТ для оценки ответа на терапию метастатического поражения костей на основе динамики таких объективных критериев, как размер очагов, относительная интенсивность сигнала на ДВИ, числовые значения ИКД и *tDV*.

Актуальность рассматриваемого вопроса обусловлена быстро растущим использованием МРТ всего тела для первичной диагностики метастатического поражения костей у больных РПЖ и РМЖ [7, 8, 24, 25], которые в дальнейшем получают различные варианты системной терапии и лучевого лечения и нуждаются в оценке их эффективности.

Оценка размера костных метастазов в качестве объективного показателя эффективности системной терапии используется уже давно. Наиболее часто с этой целью применяют критерии RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), согласно которым к измеряемым поражениям костей относят только остеолитические и смешанные очаги с размером мягкотканного компонента не менее 10 мм. Диффузное поражение костей и остеобластические очаги считаются неизмеримыми [26, 27]. Несмотря на существующие ограничения, критерии RECIST 1.1 для очагов в костях включены в рекомендации MET-RADS-P (METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer) для МРТ всего тела [6] и наряду с ИКД используются для оценки ответа при метастатическом РПЖ [1].

Критерии MDA, разработанные специально для оценки метастазов в кости в Онкологическом центре имени Андерсона Техасского университета (bone-specific response criteria at The University of Texas MD Anderson Cancer Center) [27], позволяют оценивать любые типы очагов на основе динамики их количества, размеров и структурных особенностей. Критерии MDA применимы как для рентгенографии и КТ, так и для МРТ, однако они получили меньшее распространение в сравнении с RECIST 1.1.

Оценка динамики размеров костных метастазов на Т1-ВИ [17–19, 21] показала их сокращение в ответ на специфическую терапию. Только в одном исследовании были получены данные, противоречащие результатам других работ. A.L. Brown с соавт. [18] отметили увеличение ответивших очагов на Т1-ВИ спустя 6–9 мес

от начала системного лечения. В этом исследовании все пациенты получали системную или локальную лучевую терапию, из них 17 — дополнительно химио- или гормонотерапию. Оценка ответа на терапию у этих пациентов проводилась комплексно с использованием клинических, биохимических, рентгенологических и скинтиграфических критериев. Причиной таких результатов могли быть особенности лечения, приведшие к формированию выраженного, длительно персистирующего перифокального отёка, который даёт гипоинтенсивный сигнал на T1-ВИ и, согласно практическим рекомендациям Met-RADS, может приводить к ложноположительному увеличению размера ответивших очагов [6]. Таким образом, динамика размеров костных метастазов в ответ на специфическое лечение имеет диагностическую значимость, однако результат может зависеть от времени терапии и отличаться при разных терапевтических подходах и характере метастатических очагов, что указывает на целесообразность дополнения данного критерия другими объективными данными.

Динамика интенсивности сигнала на ДВИ, рассчитанная полуколичественно как отношение интенсивности сигнала от метастатических очагов в костях к интенсивности сигнала от нормальных мышц, может рассматриваться в качестве объективного критерия оценки ответа [5, 16, 20]. Во всех публикациях авторы наблюдали снижение интенсивности сигнала очагов у ответивших на системную терапию пациентов, однако, учитывая, что численные значения представлены только в одной работе [20], а также то, что во всех трёх публикациях не были учтены характер очагов и вид системной терапии, необходимо дальнейшее исследование зависимости изменения интенсивности сигнала на ДВИ от вышеперечисленных условий.

Определение числовых значений ИКД имеет высокий потенциал в качестве объективного оценочного критерия и является одним из ключевых в рекомендациях Met-RADS, предназначенных для анализа МРТ всего тела. Анализ данных семи исследований [5, 9–12, 16, 20] свидетельствует о статистически значимом увеличении ИКД у ответивших пациентов. Вместе с тем во всех работах описаны единичные случаи снижения ИКД при хорошем ответе на лечение. Эти случаи авторы связывают с развитием фиброза или склероза в ответ на терапию. По наблюдениям С. Messiou с соавт. [9], увеличение ИКД может наблюдаться и у пациентов с прогрессией, но менее выраженное, чем у ответивших. Из всех семи публикаций только Н.И. Сергеев и соавт. [16] сопоставляли значения ИКД у ответивших пациентов с характером очага и получили разнонаправленные изменения: повышение ИКД на 25% в остеобластических очагах и снижение на 25% — в остеолитических. С учётом этих данных отсутствие деления очагов на остеолитические и остеобластические в других исследованиях может быть причиной расхождения в значениях ИКД

у ответивших пациентов, а также вносить ограничения в интерпретацию результатов этих работ, что указывает на необходимость дальнейших исследований с включением однородных групп очагов.

В исследованиях, оценивавших общий опухолевый объём (tDV) [11, 12], получены согласующиеся результаты. В обеих публикациях авторы пришли к выводу о значительном снижении tDV в ответ на специфическую терапию. Однако данный подход имеет ряд ограничений. Во-первых, он чувствителен к качеству полученных ДВИ, что может привести к изменению tDV при наличии артефактов или недостаточном подавлении сигнала от окружающих тканей. Во-вторых, в обеих публикациях вручную был удалён сигнал выше 4–5-го шейных позвонков с целью устранения потенциального ложного увеличения tDV от головного мозга, слюнных желёз и большого количества лимфоузлов, что могло привести к пропуску очагов в этих областях. В-третьих, методика времязатратна, т.к. содержит этап ручной обработки, что пока препятствует её широкому использованию в клинической практике.

Таким образом, метод МРТ предлагает комплекс объективных критериев, позволяющих оценивать эффективность терапии диссеминированного метастатического поражения скелета у больных РПЖ и РМЖ, однако для широкого использования его в клинической практике необходимы дополнительные исследования, направленные на уточнение методических аспектов и количественных значений критериев оценки для различных типов метастатических очагов.

Ограничения исследования

Следует указать, что интерпретировать результаты данного систематического обзора следует с осторожностью, учитывая некоторые ограничения, такие как малое количество включённых исследований, ретроспективный характер части работ, отсутствие стандартизированной эталонной методики, разные виды специфической терапии, которые могут влиять на характер микроструктурных изменений и приводить к отличиям МР-характеристик ответивших очагов.

В исследованиях, включённых в систематический обзор и метаанализ, незначительно отличаются параметры сканирования, в частности разное количество и разные значения используемых b-факторов, что может повлиять на итоговые значения ИКД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ является информативной методикой для объективной оценки ответа костных метастазов на терапию у больных РПЖ и РМЖ на основе количественных и полуколичественных критериев. В настоящее время при оценке эффективности лечения следует ориентироваться в первую очередь на динамику размеров очагов

в режиме T1 и динамику значений ИКД, причём точные количественные критерии оценки пока не разработаны. Наиболее перспективными являются параметры, базирующиеся на ДВИ, однако это не исключает использования традиционных критериев RECIST 1.1 и MDA.

Таким образом, МРТ всего тела является потенциально эффективным диагностическим инструментом в выявлении и последующем мониторинге метастатического поражения скелета у больных РПЖ и РМЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В.О. Рипп — поиск и анализ литературы, интерпретация литературных данных и написание текста, разработка дизайна работы; Т.П. Березовская — разработка концепции

и дизайна обзора, поиск и анализ литературы, написание текста; С.А. Иванов — экспертная оценка и итоговая корректировка обзора. 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).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Authors' contribution. V.O. Ripp — search and analysis of literature, interpretation of literary data and writing of text, development of work design; T.P. Berezovskaya — development of the concept and design of the review, search and analysis of literature, text writing; S.A. Ivanov — expert assessment and final editing of the literature review. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lecouvet F.E., Larbi A., Pasoglou V., et al. MRI for response assessment in metastatic bone disease // *Eur Radiol.* 2013. Vol. 23, N 7. P. 1986–1997. doi: 10.1007/s00330-013-2792-3
2. Padhani A.R., Makris A., Gall P., et al. Therapy monitoring of skeletal metastases with whole-body diffusion MRI // *J Magn Reson Imaging.* 2014. Vol. 39, N 5. P. 1049–1078. doi: 10.1002/jmri.24548
3. Woolf D.K., Padhani A.R., Makris A. Assessing response to treatment of bone metastases from breast cancer: what should be the standard of care? // *Ann Oncol.* 2015. Vol. 26, N 6. P. 1048–1057. doi: 10.1093/annonc/mdl558
4. Padhani A.R., Gogbashian A. Bony metastases: assessing response to therapy with whole-body diffusion MRI // *Cancer Imaging.* 2011. Vol. 11, N 1A. P. S129–S145. doi: 10.1102/1470-7330.2011.9034
5. Byun W.M., Shin S.O., Chang Y., et al. Diffusion-weighted MR imaging of metastatic disease of the spine: assessment of response to therapy // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002. Vol. 23, N 6. P. 906–912.
6. Padhani A.R., Lecouvet F.E., Tunariu N., et al. METastasis reporting and data system for prostate cancer: practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer // *Eur Urol.* 2017. Vol. 71, N 1. P. 81–92. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.033
7. Zugni F., Ruju F., Pricolo P., et al. The added value of whole-body magnetic resonance imaging in the management of patients with advanced breast cancer // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N 10. P. e0205251. doi: 10.1371/journal.pone.0205251
8. Yang H.L., Liu T., Wang X.M., et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy // *Eur Radiol.* 2011. Vol. 21, N 12. P. 2604–2617. doi: 10.1007/s00330-011-2221-4
9. Messiou C., Collins D.J., Giles S., et al. Assessing response in bone metastases in prostate cancer with diffusion weighted MRI // *Eur Radiol.* 2011. Vol. 21, N 10. P. 2169–2177. doi: 10.1007/s00330-011-2173-8
10. Reischauer C., Froehlich J.M., Koh D.M., et al. Bone metastases from prostate cancer: assessing treatment response by using diffusion-weighted imaging and functional diffusion maps — initial observations // *Radiology.* 2010. Vol. 257, N 2. P. 523–531. doi: 10.1148/radiol.10092469
11. Perez-Lopez R., Mateo J., Mossop H., et al. Diffusion-weighted imaging as a treatment response biomarker for evaluating bone metastases in prostate cancer: a pilot study // *Radiology.* 2017. Vol. 283, N 1. P. 168–177. doi: 10.1148/radiol.2016160646
12. Blackledge M.D., Collins D.J., Tunariu N., et al. Assessment of treatment response by total tumor volume and global apparent diffusion coefficient using diffusion-weighted MRI in patients with metastatic bone disease: a feasibility study // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 4. P. e91779. doi: 10.1371/journal.pone.0091779
13. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration // *PLoS Med.* 2009. Vol. 6, N 7. P. e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
14. Amir-Behghadami M., Janati A. Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study (PICOS) design as a framework to formulate eligibility criteria in systematic reviews // *Emerg Med J.* 2020. Vol. 37, N 6. P. 387. doi: 10.1136/emered-2020-209567
15. Whiting P.F. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies // *Ann Intern Med.* 2011. Vol. 155, N 8. P. 529–536. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
16. Сегреев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в оценке химиолучевого лечения метастатического поражения костных структур // *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России.* 2016. Т. 16, № 3. С. 2.

17. Çiray I., Lindman H., Åström K.G., et al. early response of breast cancer bone metastases to chemotherapy evaluated with mr imaging // *Acta Radiologica*. 2001. Vol. 42, N 2. P. 198–206. doi: 10.1080/028418501127346503
18. Brown A.L., Middleton G., Macvicar A.D., et al. T1-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer vertebral metastases: Changes on treatment and correlation with response to therapy // *Clin Radiol*. 1998. Vol. 53, N 7. P. 493–501. doi: 10.1016/s0009-9260(98)80168-2
19. Tombal B., Rezazadeh A., Therasse P., et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases // *Prostate*. 2005. Vol. 65, N 2. P. 178–187. doi: 10.1002/pros.20280
20. Cappabianca S., Capasso R., Urraro F., et al. Assessing response to radiation therapy treatment of bone metastases: short-term followup of radiation therapy treatment of bone metastases with diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *J Radiotherapy*. 2014. doi: 10.1155/2014/698127
21. Котляров П.М., Сергеев Н.И., Федина О.Н. МРТ в диагностике метастатического поражения скелета и в оценке эффективности лечения // *Радиология практика*. 2006. № 6. С. 10–15.
22. Lecouvet F.E., Talbot J.N., Messiou C., et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: A review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group // *Eur J Cancer*. 2014. Vol. 50, N 15. P. 2519–2531. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.002
23. Grimm R., Padhani A.R. Whole-body diffusion-weighted MR image analysis with syngo.via frontier MR total tumor // *Magn Flash*. 2017. Vol. 68, N 2. P. 73–75.
24. Jambor I., Kuisma A., Ramadan S., et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial // *Acta Oncol*. 2016. Vol. 55, N 1. P. 59–67. doi: 10.3109/0284186X.2015.1027411
25. Heusner T.A., Kuemmel S., Koeninger A., et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) compared to FDG PET/CT for whole-body breast cancer staging // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010. Vol. 37, N 6. P. 1077–1086. doi: 10.1007/s00259-010-1399-z
26. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur J Cancer*. 2009. Vol. 45, N 2. P. 228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
27. Costelloe C.M., Chuang H.H., Madewell J.E., et al. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST // *J Cancer*. 2010. Vol. 1. P. 80–92. doi: 10.7150/jca.1.80

REFERENCES

1. Lecouvet FE, Larbi A, Pasoglou V, et al. MRI for response assessment in metastatic bone disease. *Eur Radiol*. 2013;23(7): 1986–1997. doi: 10.1007/s00330-013-2792-3
2. Padhani AR, Makris A, Gall P, et al. Therapy monitoring of skeletal metastases with whole-body diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39(5):1049–1078. doi: 10.1002/jmri.24548
3. Woolf DK, Padhani AR, Makris A. Assessing response to treatment of bone metastases from breast cancer: what should be the standard of care? *Ann Oncol*. 2015;26(6):1048–1057. doi: 10.1093/annonc/mdl558
4. Padhani AR, Gogbashian A. Bony metastases: assessing response to therapy with whole-body diffusion MRI. *Cancer Imaging*. 2011;11(1A):S129–S145. doi: 10.1102/1470-7330.2011.9034
5. Byun WM, Shin SO, Chang Y, et al. Diffusion-weighted MR imaging of metastatic disease of the spine: assessment of response to therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(6):906–912.
6. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, et al. METastasis reporting and data system for prostate cancer: practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;71(1):81–92. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.033
7. Zugni F, Ruju F, Pricolo P, et al. The added value of whole-body magnetic resonance imaging in the management of patients with advanced breast cancer. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205251. doi: 10.1371/journal.pone.0205251
8. Yang HL, Liu T, Wang XM, et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2604–2617. doi: 10.1007/s00330-011-2221-4
9. Messiou C, Collins DJ, Giles S, et al. Assessing response in bone metastases in prostate cancer with diffusion weighted MRI. *Eur Radiol*. 2011;21(10):2169–2177. doi: 10.1007/s00330-011-2173-8
10. Reischauer C, Froehlich JM, Koh DM, et al. Bone metastases from prostate cancer: assessing treatment response by using diffusion-weighted imaging and functional diffusion maps — initial observations. *Radiology*. 2010;257(2):523–531. doi: 10.1148/radiol.10092469
11. Perez-Lopez R, Mateo J, Mossop H, et al. Diffusion-weighted imaging as a treatment response biomarker for evaluating bone metastases in prostate cancer: a pilot study. *Radiology*. 2017;283(1):168–177. doi: 10.1148/radiol.2016160646
12. Blackledge MD, Collins DJ, Tunariu N, et al. Assessment of treatment response by total tumor volume and global apparent diffusion coefficient using diffusion-weighted MRI in patients with metastatic bone disease: a feasibility study. *PLoS One*. 2014; 9(4):e91779. doi: 10.1371/journal.pone.0091779
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
14. Amir-Behghadami M, Janati A. Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study (PICOS) design as a framework to formulate eligibility criteria in systematic reviews. *Emerg Med J*. 2020;37(6):387. doi: 10.1136/emered-2020-209567
15. Whiting PF. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8): 529–536. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
16. Sergeev NI, Kotlyarov PM, Solodkii VA. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of chemoradiation

treatment of metastatic lesions of bone structures. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2016;16(3):2. (In Russ).

17. Çiray I, Lindman H, Åström KGO, et al. Early response of breast cancer bone metastases to chemotherapy evaluated with mr imaging. *Acta Radiologica*. 2001;42(2):198–206. doi: 10.1080/028418501127346503

18. Brown AL, Middleton G, Macvicar AD, et al. T1-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer vertebral metastases: Changes on treatment and correlation with response to therapy. *Clin Radiol*. 1998;53(7):493–501. doi: 10.1016/s0009-9260(98)80168-2

19. Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. *Prostate*. 2005;65(2):178–187. doi: 10.1002/pros.20280

20. Cappabianca S, Capasso R, Urraro F, et al. Assessing response to radiation therapy treatment of bone metastases: short-term followup of radiation therapy treatment of bone metastases with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Radiotherapy*. 2014. doi: 10.1155/2014/698127

21. Kotlyarov PM, Sergeev NI, Fedina ON. MRI in the diagnosis of metastatic lesions of the skeleton and in assessing the effectiveness of treatment. *Radiology Practice*. 2006;6:10–15.

22. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging

and nuclear medicine techniques: A review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2519–2531. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.002

23. Grimm R, Padhani AR. Whole-body diffusion-weighted MR image analysis with syngo.via frontier MR total tumor. *Magn Flash*. 2017;68(2):73–75.

24. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. *Acta Oncol*. 2016;55(1):59–67. doi: 10.3109/0284186X.2015.1027411

25. Heusner TA, Kuemmel S, Koeninger A, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) compared to FDG PET/CT for whole-body breast cancer staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(6):1077–1086. doi: 10.1007/s00259-010-1399-z

26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026

27. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, et al. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer*. 2010;1:80–92. doi: 10.7150/jca.1.80

ОБ АВТОРАХ

* Рипп Владислав Олегович;

адрес: Россия, 249036, Обнинск, ул. Королева, д. 4;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8970-4212>;

e-mail: rippnba@gmail.com

Березовская Татьяна Павловна, гл.н.с., д.м.н.,

профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3549-4499>

Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>;

eLibrary SPIN: 4264-5167

AUTHORS' INFO

* Vladislav O. Ripp, MD;

address: 4 Korolev street, Obninsk, 249036, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8970-4212>;

e-mail: rippnba@gmail.com

Tatiana P. Berezovskaya, MD, Senior Research Associate,

Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3549-4499>

Sergey A. Ivanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>;

eLibrary SPIN: 4264-5167

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70306>

Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении злокачественных лёгочных узлов: систематический обзор и метаанализ

Ю.А. Васильев^{1, 2}, О.Ю. Панина^{1, 2, 3}, Е.А. Грик³, Е.С. Ахмад¹, Ю.Н. Васильева³

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий, Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва, Российская Федерация

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель — оценка возможности метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки для выявления лёгочных узлов, подозрительных в отношении злокачественности, в сравнении с компьютерной томографией (КТ).

Материалы и методы. Проведён поиск в базах данных PubMed и Google Scholar за период до 7 апреля 2021 г. включительно. В соответствии с критериями соответствия были отобраны исследования, в которых проводилась оценка способности МРТ и КТ к выявлению лёгочных узлов, подозрительных в отношении злокачественности. Выбор метода анализа и группировки данных о чувствительности и специфичности выполняли по результатам оценки гетерогенности исследований. Для оценки статистической гетерогенности исследований, включённых в метаанализ, применяли критерий согласия Пирсона χ^2 и индекс гетерогенности I^2 .

Результаты. По результатам поиска было отобрано 168 работ, в метаанализ вошло 21 исследование. Отобранные работы включали 1188 пациентов. По результатам метаанализа выявлено наличие статистически значимой гетерогенности $p < 0,00001$ по критерию χ^2 и индекс гетерогенности $I^2 = 99\%$ для чувствительности и специфичности. В связи с этим для анализа данных использовали метод случайных эффектов. Значения чувствительности для МРТ находились в диапазоне от 70,4 до 100%, специфичности — от 60,6 до 100%.

Заключение. МРТ обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для определения злокачественности лёгочных узлов, обнаруженных при КТ-диагностике.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; лёгочные узлы; рак лёгкого; чувствительность; специфичность.

Как цитировать

Васильев Ю.А., Панина О.Ю., Грик Е.А., Ахмад Е.С., Васильева Ю.Н. Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении злокачественных лёгочных узлов: систематический обзор и метаанализ // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 3. С. 301–312. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70306>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70306>

Role of chest MRI for the diagnosis of malignant pulmonary nodules: a systematic review and a meta-analysis

Yuriy A. Vasilev^{1, 2}, Olga Yu. Panina^{1, 2, 3}, Evgeniia A. Grik³, Kate A. Akhmad¹, Yulia N. Vasileva³

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To evaluate the ability of magnetic resonance imaging (MRI) of the chest to detect malignant pulmonary nodules compared to compute tomography (CT).

MATERIALS AND METHODS: We searched the following databases with the final date of search on April 7th, 2021: PubMed, Google Scholar. We selected studies according to the inclusion and exclusion criteria that assessed the detection of malignant lung nodules by MRI and CT and included information about sensitivity and specificity. Method of the analysis and data grouping was chosen with regard to statistical heterogeneity of the studies included in the analysis. We used the χ^2 test and I^2 statistic to evaluate the heterogeneity.

RESULTS: We selected 168 articles for the systematic review from the PubMed and Google Scholar databases. We included 21 studies on 1,188 patients in the meta-analysis and revealed statistically significant heterogeneity ($p < 0.00001$ for χ^2 test; $I^2 = 99\%$) for sensitivity and specificity. Hence, we used a random-effect model for further analysis. As a result, values of sensitivity for detection of pulmonary nodules with MRI of 70.4%–100%, specificity — from 60.6% to 100%.

CONCLUSIONS: Thus, MRI has sufficient sensitivity and specificity for detecting malignant pulmonary nodules primarily discovered with CT.

Keywords: MRI; solitary pulmonary nodule; lung cancer; benign; malignant.

To cite this article

Vasilev YuA, Panina OYu, Grik EA, Akhmad KA, Vasileva YuN. Role of chest MRI for the diagnosis of malignant pulmonary nodules: a systematic review and a meta-analysis. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):301–312. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70306>

Received: 07.05.2021

Accepted: 04.07.2021

Published: 16.09.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70306>

磁共振成像在恶性肺结节检测中的作用：系统回顾和荟萃分析

Yuriy A. Vasilev^{1, 2}, Olga Yu. Panina^{1, 2, 3}, Evgeniia A. Grik³, Kate A. Akhmad¹, Yulia N. Vasileva³

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

简评

目的是评估胸部MRT与CT检测肺结节的可能性，怀疑有恶性肿瘤。

材料与方法。截至 2021 年 4 月 7 日（含）进行了 PubMed 和 Google Scholar 数据库根据资格标准，选择了评估 MRI 和 CT 识别可疑恶性肺淋巴结能力的研究。分析方法的选择和敏感性和特异性数据的分组是根据评估研究异质性的结果进行的。为了评估荟萃分析中包括的研究的统计异质性，使用了 Pearson χ^2 拟合检验和 I^2 异质性指数。

结果。根据检索结果，筛选出 168 项研究，21 项研究纳入荟萃分析。入选作品包括 1188 名患者。根据 χ^2 标准和异质性指数 $I^2 = 99\%$ 的敏感性和特异性，荟萃分析显示存在统计学上显著的异质性 $p < 0.00001$ 。对此，采用随机效应的方法对数据进行分析。MRT 的灵敏度值范围从 70.4 到 100%，特异性 - 从 60.6 到 100%。

结论。因此，MRI 具有足够的敏感性和特异性来确定 CT 诊断中发现的肺淋巴结的恶性程度。

关键词：磁共振成像；肺结节；肺癌；灵敏度；特异性。

引用本文

Vasilev YuA, Panina OYu, Grik EA, Akhmad KA, Vasileva YuN. 磁共振成像在恶性肺结节检测中的作用：系统回顾和荟萃分析. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):301–312. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70306>

收到: 07.05.2021

接受: 04.07.2021

发布日期: 16.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Лёгочный узел (solitary pulmonary nodule, SPN) — единый, ограниченный округлый очаг размерами менее 3 см в диаметре [1, 2]. Лёгочной узел полностью окружён неизменённой лёгочной тканью, не связан с ателектазом, корнем лёгкого или средостением. Данное образование может представлять собой доброкачественные процессы, такие как гамартома, различные инфекционные поражения, гранулематозное воспаление, а также злокачественные процессы (такие как первичный рак лёгкого, метастатическое поражение или лимфома. Злокачественность узлов предполагается до тех пор, пока не доказано обратное [2].

В настоящее время компьютерная томография (КТ) является золотым стандартом для оценки и динамического контроля за лёгочными узлами, подозрительными на злокачественность [3]. КТ при наличии большого количества преимуществ имеет основной недостаток — высокую лучевую нагрузку, которая, безусловно, увеличивается в ходе динамического контроля. С развитием и совершенствованием технического и программного обеспечения поиск новых альтернативных методов визуализации становится очевидным. Последние 20 лет изучение потенциального применения магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики заболеваний органов грудной клетки позволило выделить отдельную область научных исследований, посвящённую выявлению лёгочных узлов посредством МРТ. Преимуществом МРТ является отсутствие воздействия ионизирующего излучения, а также опциональная количественная оценка выявленных изменений даже при отсутствии введения контрастных препаратов.

Цель исследования — оценка возможности МРТ органов грудной клетки по сравнению со стандартной КТ для выявления злокачественных лёгочных узлов.

МЕТОДЫ

Данная работа была оформлена согласно стандарту репортирования результатов систематического обзора и метаанализа PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [4].

Тип исследований

Критерии включения:

- (I) проспективные исследования по типу случай-контроль, ретроспективные исследования по типу случай-контроль, проспективные когортные исследования, ретроспективные когортные исследования;
- (II) исследования, включающие описание использования МРТ для выявления злокачественных лёгочных узлов;
- (III) эталонным методом выступала КТ;
- (IV) наличие сведений о чувствительности и специфичности.

Критерии исключения:

- (I) полный текст работы недоступен;
- (II) исследование проводилось не на людях;
- (III) исследование проводилось с участием детей;
- (IV) описания клинических случаев, исследование серии случаев, систематические обзоры, метаанализы;
- (V) сочетание позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и КТ (ПЭТ/КТ) и сочетание позитронно-эмиссионной томографии и МРТ (ПЭТ/МРТ); исследования с контрастным усилением;
- (VI) включение в исследование пациентов с лёгочной формой туберкулёза и другими воспалительными заболеваниями лёгких.

Типы участников

Пациенты старше 18 лет.

В обзор не вошли пациенты, для которых отсутствовали данные по диагностике с применением стандартных эталонных методов (стандартная КТ органов грудной клетки).

Типы вмешательства

Исследования, в которых проводилась оценка способности МРТ и стандартной КТ к выявлению лёгочных узлов, подозрительных в отношении злокачественности.

Типы результатов

Первичные результаты: числовые значения чувствительности и специфичности МРТ лёгких для оценки выявления злокачественных лёгочных узлов.

Вторичные результаты: выявление наиболее оптимальных МР-импульсных последовательностей.

Источники информации

Проведён поиск в базах данных PubMed и Google Scholar в период до 7 апреля 2021 г.

Поиск

В базе данных PubMed применяли два типа поисковых запросов с использованием терминов библиотеки MeSH и ключевых слов для поиска среди недавних статей, поскольку в PubMed требуется около одного месяца для присвоения термина MeSH опубликованной работе:

«Magnetic Resonance imaging» [Mesh] or «MRI» and «Computed tomography» or «CT» and «Lung neoplasms» [Mesh] or «Solitary Pulmonary Nodule» [Mesh] and «Sensitivity» and «Specificity»;

«Lung MRI» or «chest MRI» and «Computed tomography» or «CT» and «lung cancer» or «Solitary Pulmonary Nodule».

Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос «MRI, CT, lung cancer, specificity, sensitivity».

Процесс сбора данных и элементы данных

С помощью сервиса Google Spreadsheet разработали таблицу извлечения данных. Авторы имели

одновременный и неограниченный доступ к документу. Два исследователя (О.Ю. Панина и Е.А. Грик) извлекли следующие данные из отобранных работ: название статьи, журнал (или сервис для размещения препринтов), дата публикации, DOI, протокол МРТ, значение магнитной индукции МРТ, типы выявленных очагов, чувствительность, специфичность, стандартное отклонение для МРТ и КТ. В случаях когда показатели чувствительности и специфичности были рассчитаны для каждой импульсной последовательности (ИП) отдельно, в метаанализ включались наиболее эффективные показатели.

Три других исследователя (Е.С. Ахмад, Ю.Н. Васильева и Ю.А. Васильев) осуществили проверку извлечённых данных. Все разногласия были решены в ходе обсуждения между авторами.

Риск систематической ошибки в отдельных исследованиях

Авторы использовали контрольный список QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) [5], рекомендованный для проведения систематических обзоров Агентством исследований и оценки качества здравоохранения США (Agency for Healthcare Research and Quality, Cochrane Collaboration, AHRQ). Каждую из отобранных работ оценивали по четырём доменам: отбор пациентов, исследуемый тест, эталонный тест и поток пациентов. Полное описание каждого направления и используемые критерии суждения приведены в Кокрановском руководстве по систематическим обзорам медицинских вмешательств (Cochrane Handbook) [6].

Статистический анализ

Выбор метода анализа и группировки данных о чувствительности и специфичности (модель случайных эффектов или модель фиксированного эффекта) выполняли по результатам оценки гетерогенности исследований. Для оценки статистической гетерогенности исследований, включённых в метаанализ, применяли критерий χ^2 и индекс гетерогенности I^2 . Статистически значимая гетерогенность в исследованиях соответствует $p < 0,10$ в критерии χ^2 и $I^2 > 40\%$. Метаанализ проводили при помощи программного пакета RevMan 5.4.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам поиска в базах данных PubMed и Google Scholar 168 отобранных работ были импортированы в библиотеку программы для управления ссылками Mendeley. После дополнительной проверки на критерии включения и исключения и изучения текста исследований осталось 33 работы (рис. 1).

В ходе изучения текстов оставшихся 33 работ [7–38] обнаружено, что в двух исследованиях проводилось КТ с контрастным усилением [23, 24], что также не является соответствующим типом вмешательства. Кроме того,

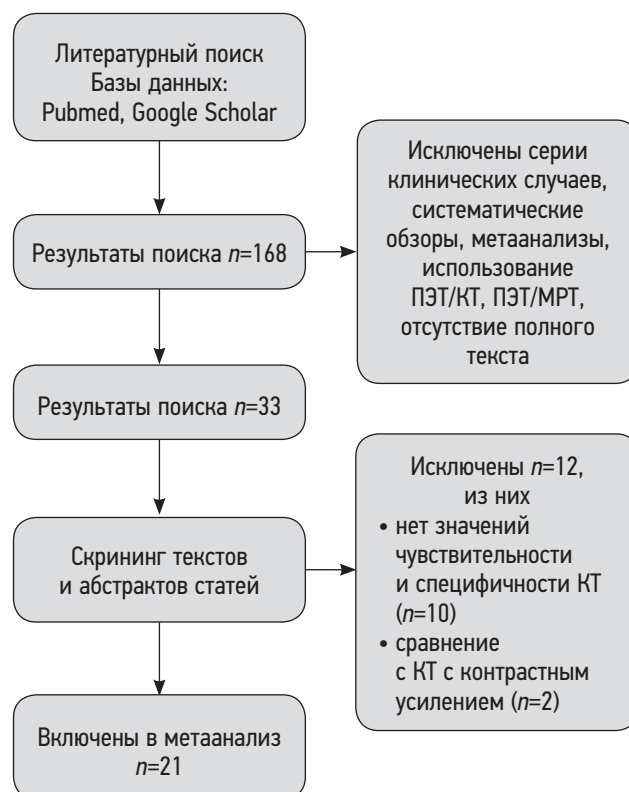


Рис. 1. Схема процесса отбора исследований (flow diagram).

в 10 работах [20–22, 25–29, 31, 32] полностью отсутствовали значения чувствительности и специфичности для КТ, поэтому было принято решение об исключении данных исследований. В метаанализ были включены статьи, где контрольным исследованием выступала низкодозовая КТ [9, 10, 16], не являющаяся критерием исключения. Таким образом, непосредственно в метаанализ было включено 21 исследование (см. рис. 1).

Отобранные работы включали 1188 пациентов. Все исследования содержали сведения о процедуре проведения МРТ и КТ лёгких. Данные о чувствительности для МРТ и КТ были представлены во всех работах, однако в трёх статьях показатели специфичности не были указаны [8, 16, 30]. Большинство исследований выполнены на томографах с индукцией магнитного поля 1,5 Т (табл. 1).

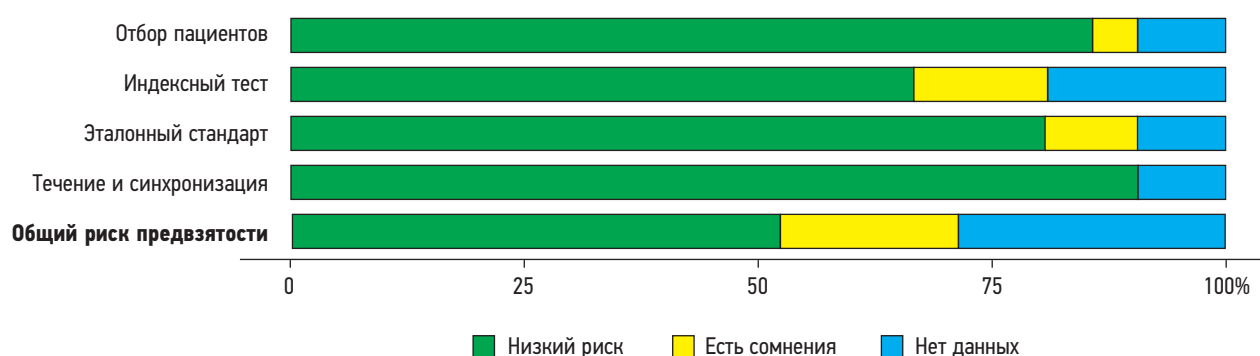
Риск систематической ошибки

В 11 исследованиях были надлежащим образом предоставлены сведения по исследуемому и эталонному тестам [7, 8, 10–13, 15–18, 33]. Основным источником ошибок являлся индексный тест (МРТ) и его интерпретация (рис. 2). В некоторых исследованиях не было полноценных данных для возможности судить о риске предвзятости: например, были ли интерпретированы результаты индексного теста без знания результатов эталонного теста, и наоборот, интерпретация эталонного теста без знания результатов индексного. Имеется также риск систематической ошибки в случае, если исследования, в которых

Таблица 1. Характеристики МР-исследований, включённых в метаанализ

№	Исследования	Год	Индукция магнитного поля, Тл	Модель, производитель МРТ	ИП МРТ
1	Both [7]	2005	1,5	Magnetom Vision, Siemens	VIBE, HASTE, T2TSE
2	Bruegel [8]	2007	1,5	Magnetom Sonata, Siemens	STIR
3	Chang [19]	2015	1,5	Intera Achieva, Philips	SS-TSE-HF
4	Cieszanowski [30]	2016	1,5	Magnetom Avanto, Siemens	T2TSE, T2-STIR, T2-HASTE
5	Dewes [33]	2016	3,0	Magnetom Prisma, Siemens	CAIPIRINHA-VIBE
6	Fatihoğlu [34]	2019	1,5	Magnetom Aera, Siemens	DWI (ADC)
7	Heye [35]	2012	1,5	Avanto, Siemens	VIBE, HASTE
8	Huang [39]	2020	1,5	Magnetom Aera, Siemens	UTE free-breathing
9	Koo [36]	2019	3,0	Magnetom Skyra, Siemens	T2FSE
10	Koyama [37]	2008	1,5	Intera, Philips	STIR
11	Koyama [38]	2015	1,5	Achieva, Philips	DWI (ADC)
12	Meier-Schroers [9]	2016	1,5	Ingenia, Philips	T2FSE
13	Meier-Schroers [10]	2019	1,5	Ingenia, Philips	T2STIR
14	Ohno [11]	2017	3,0	Vantage Titan, Canon Medical Systme	UTE
15	Regier [12]	2011	1,5	Achieva, Philips	DWI (ADC)
16	Satoh [13]	2008	1,5	Intera NovoDual, Philips	DWI (ADC)
17	Schaefer [14]	2006	1,0	Magnetom Expert, Siemens	PDWI
18	Schroeder [15]	2005	1,5	Magnetom Sonata, Siemens	HASTE
19	Sommer [16]	2014	1,5	Magnetom Avanto, Siemens	HASTE
20	Vogt [17]	2004	1,5	Magnetom Sonata, Siemens	HASTE
21	Yi [18]	2007	3,0	Achieva, Philips	T1WI 3D TFE*

Примечание. ИП МРТ — импульсные последовательности магнитно-резонансной томографии.

**Рис. 2.** Гистограмма риска систематической ошибки.

выявлен эффект, были опубликованы с большей вероятностью, чем исследования, в которых эффект отсутствует. Однако во всех исследованиях участники соответствовали критериям протокола настоящего обзора.

По результатам метаанализа выявлены наличие статистически значимой гетерогенности $p < 0,00001$ по критерию χ^2 и индекс гетерогенности $I^2 = 99\%$ для чувствительности и специфичности. В связи с этим для анализа данных использовали метод случайных эффектов.

Диагностическая точность МРТ органов грудной клетки

В каждой из 21 работ было проведено сравнение МРТ с эталонным методом. Значения чувствительности для МРТ находились в диапазоне от 70,4 до 100%, специфичности — от 60,6 до 100% (рис. 3). Среднее значение чувствительности МРТ составило 88,3%, специфичности — 71,3. В работах, где не указывались параметры стандартного отклонения SD для чувствительности

Таблица 2. Характеристики исследований с наиболее высокими показателями чувствительности и специфичности

№	Автор, год исследования	Чувствительность (общий показатель)	Специфичность (общий показатель)	ИП МРТ	Индукция магнитного поля, Тл
1	Both, 2005 [7]	100	100	VIBE, HASTE, T2TSE	1,5
2	Cieszanowski, 2016 [30]	100	-	T2TSE, T2-STIR, T2-HASTE	1,5
3	Meier-Schroers, 2016 [9]	100	100	T2FSE	1,5
4	Regier, 2011 [12]	97	92,3	DWI (ADC)	1,5
5	Heye, 2012 [35]	100	100	VIBE, HASTE	1,5
6	Schaefer, 2006 [14]	100	75	PDWI	1,5

Примечание. ИП МРТ — импульсные последовательности магнитно-резонансной томографии.

Данное явление показывает особенность проведения метаанализа для МРТ как для метода, где оценка сигнальных характеристик производится в совокупности с протоколом сканирования. Данные примеры могут свидетельствовать о недостаточной изученности возможностей МРТ в дифференциальной диагностике лёгочных узлов, необходимости исследования современных ИП, а также тщательной настройке рутинных ИП на томографе. Такой подход поможет повысить эффективность МРТ для выявления лёгочных узлов и исследования их характеристик, что особенно важно в диагностике рака лёгких.

Рак лёгких продолжает занимать лидирующую позицию по смертности во всём мире, в том числе в Российской Федерации, являясь острой социально-экономической проблемой [41, 42]. Наличие рака в выявленных лёгочных узлах колеблется от 10 до 70% [2]. В некоторых странах в рамках скрининга проводится низкодозовая КТ группам высокого риска. Но в настоящее время охват населения программой скрининга остаётся низким, а критерии включения пациентов ограничены, чтобы обеспечить её экономическую целесообразность. Таким образом, многим пациентам по-прежнему будет ставиться диагноз после появления симптомов, т.е. не на ранней стадии развития заболевания и в условиях высокой цены ошибки при неправильной диагностике [41]. Мониторинг и управление неоднозначными лёгочными узлами до сих пор остаётся сложной задачей как для рентгенологов, так и для клиницистов, поэтому для постановки диагноза, маршрутизации пациента и выбора оптимальной тактики ведения и лечения всегда используется только комплексный подход [43].

Данный метаанализ показал возможности альтернативного подхода в оценке лёгочных узлов, подозрительных в отношении рака. В нашем исследовании акцент был сделан на стандартные исследования без использования контрастного усиления.

Ограничения исследования

Данное исследование имело ряд ограничений. В метаанализ по ряду причин были включены те данные, где размеры очагов были больше 6 мм. Во-первых, размеры

узлов более 6 мм наиболее часто встречаются в исследованиях; во-вторых, по последним данным Флешневского сообщества, узлы менее 6 мм имеют достаточно низкий риск злокачественности [3]. Кроме того, в метаанализе не проводилось сравнение методов МРТ с гистологическими данными, что также может являться ограничением исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для дополнительной диагностики лёгочных узлов, подозрительных в отношении злокачественности, обнаруженных при КТ. Среднее значение чувствительности МРТ составило 88,3%, специфичности — 71,3%.

МРТ является неионизирующим методом лучевой диагностики и, кроме того, при оценке различных ИП может выступать дополнительным методом в решении спорных случаев.

Необходимо дальнейшее изучение наиболее эффективных импульсных последовательностей, целесообразности контрастного усиления и новых технологических решений для качественной диагностики лёгочных узлов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Ю.А. Васильев — разработка концепции, написание текста, анализ и экспертная оценка результатов; О.Ю. Панина — разработка концепции, поиск публикаций по теме, обработка полученных результатов, написание текста обзора; Е.А. Грик — поиск публикаций по теме, обработка полученных результатов; Е.С. Ахмад — обработка результатов, систематизация и финальное редактирование обзора; Ю.Н. Васильева — анализ и экспертная оценка результатов, финальное редактирование обзора. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку

статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding source. The study had no sponsorship.

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

Authors' contribution. Yuriy A. Vasilev — research concept, writing the manuscript, analysis and expert assessment of research results; Olga Yu. Panina — research concept, search for publications, processing of the results, writing

the manuscript; Evgeniia A. Grik — search for publications, processing of the results, Kate A. Akhmad — processing of the results, systematization and final editing of the review; Yulia N. Vasileva — analysis and expert assessment of research results, systematization and final editing of the review. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ost D., Fein A.M., Feinsilver S.H. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule // *N Engl J Med*. 2003. Vol. 348, N 25. P. 2535–2542. doi: 10.1056/NEJMcp012290
2. Nasim F., Ost D.E. Management of the solitary pulmonary nodule // *Curr Opin Pulm Med*. 2019. Vol. 25, N 4. P. 344–353. doi: 10.1097/MCP.0000000000000586
3. MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M., et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017 // *Radiology*. 2017. Vol. 284, N 1. P. 228–243. doi: 10.1148/radiol.2017161659
4. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration // *PLoS Med*. 2009. Vol. 6, N 7. P. e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
5. Whiting P.F., Rutjes A.W., Westwood M.E., et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies // *Ann Intern Med*. 2011. Vol. 155, N 8. P. 529–536. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
6. Higgins J.P., Thomas J., Chandler J., et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons, Hoboken; 2019. doi: 10.1002/9781119536604
7. Both M., Schultze J., Reuter M., et al. Fast T1- and T2-weighted pulmonary MR-imaging in patients with bronchial carcinoma // *Eur J Radiol*. 2005. Vol. 53, N 3. P. 478–488. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.05.007
8. Bruegel M., Gaa J., Woertler K., et al. MRI of the lung: Value of different turbo spin-echo, single-shot turbo spin-echo, and 3D gradient-echo pulse sequences for the detection of pulmonary metastases // *J Magn Reson Imaging*. 2007. Vol. 25, N 1. P. 73–81. doi: 10.1002/jmri.20824
9. Meier-Schroers M., Kukuk G., Homs R., et al. MRI of the lung using the PROPELLER technique: Artifact reduction, better image quality and improved nodule detection // *Eur J Radiol*. 2016. Vol. 85, N 4. P. 707–713. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.12.016
10. Meier-Schroers M., Homs R., Schild H.H., Thomas D. Lung cancer screening with MRI: characterization of nodules with different non-enhanced MRI sequences // *Acta Radiol*. 2019. Vol. 60, N 2. P. 168–176. doi: 10.1177/0284185118778870
11. Ohno Y., Koyama H., Yoshikawa T., et al. Standard-, reduced-, and nodose thin-section radiologic examinations: Comparison of capability for nodule detection and nodule type assessment in patients suspected of having pulmonary nodules // *Radiology*. 2017. Vol. 284, N 2. P. 562–573. doi: 10.1148/radiol.2017161037
12. Regier M., Schwarz D., Henes F.O., et al. Diffusion-weighted MR-imaging for the detection of pulmonary nodules at 1.5 Tesla: Intra-individual comparison with multidetector computed tomography // *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011. Vol. 55, N 3. P. 266–274. doi: 10.1111/j.1754-9485.2011.02263.x
13. Satoh S., Kitazume Y., Ohdama S., et al. Can malignant and benign pulmonary nodules be differentiated with diffusion-weighted MRI? // *Am J Roentgenol*. 2008. Vol. 191, N 2. P. 464–470. doi: 10.2214/AJR.07.3133
14. Schaefer J.F., Schneider V., Vollmar J., et al. Solitary pulmonary nodules: Association between signal characteristics in dynamic contrast enhanced MRI and tumor angiogenesis // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 53, N 1. P. 39–49. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.03.010
15. Schroeder T., Ruehm S.G., Debatin J.F., et al. Detection of pulmonary nodules using a 2D HASTE MR sequence: comparison with MDCT // *Am J Roentgenol*. 2005. Vol. 185, N 4. P. 979–984. doi: 10.2214/AJR.04.0814
16. Sommer G., Tremper J., Koenigkam-Santos M., et al. Lung nodule detection in a high-risk population: Comparison of magnetic resonance imaging and low-dose computed tomography // *Eur J Radiol*. 2014. Vol. 83, N 3. P. 600–605. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.11.012
17. Vogt F.M., Herborn C.U., Hunold P., et al. HASTE MRI versus chest radiography in the detection of pulmonary nodules: comparison with MDCT // *Am J Roentgenol*. 2004. Vol. 183, N 1. P. 71–78. doi: 10.2214/ajr.183.1.1830071
18. Yi C.A., Jeon T.Y., Lee K.S., et al. 3-T MRI: usefulness for evaluating primary lung cancer and small nodules in lobes not containing primary tumors // *Am J Roentgenol*. 2007. Vol. 189, N 2. P. 386–392. doi: 10.2214/AJR.07.2082
19. Chang S., Hong S.R., Kim Y.J., et al. Usefulness of thin-section single-shot turbo spin echo with half-fourier acquisition in evaluation of local invasion of lung cancer // *J Magn Reson Imaging*. 2015. Vol. 41, N 3. P. 747–754. doi: 10.1002/jmri.24587
20. Schaefer J.F., Vollmar J., Schick F., et al. Solitary pulmonary nodules: Dynamic contrast-enhanced MR imaging — Perfusion differences in malignant and benign lesions // *Radiology*. 2004. Vol. 232, N 2. P. 544–553. doi: 10.1148/radiol.2322030515
21. Kono R., Fujimoto K., Terasaki H., et al. Dynamic MRI of solitary pulmonary nodules: comparison of enhancement patterns of malignant and benign small peripheral lung lesions // *Am J Roentgenol*. 2007. Vol. 188, N 1. P. 26–36. doi: 10.2214/AJR.05.1446
22. Feng H., Shi G., Liu H., et al. Free-breathing radial volumetric interpolated breath-hold examination sequence and dynamic contrast-enhanced MRI combined with diffusion-weighted imaging for

- assessment of solitary pulmonary nodules // *Magn Reson Imaging*. 2021. Vol. 75. P. 100–106. doi: 10.1016/j.mri.2020.10.009
23. Kim J.H., Kim H.J., Lee K.H., et al. Solitary pulmonary nodules: A comparative study evaluated with contrast-enhanced dynamic MR imaging and CT // *J Comput Assist Tomogr*. 2004. Vol. 28, N 6. P. 766–775. doi: 10.1097/00004728-200411000-00007
24. Ohno Y., Nishio M., Koyama H., et al. Solitary pulmonary nodules: Comparison of dynamic first-pass contrast-enhanced perfusion area-detector CT, dynamic first-pass contrast-enhanced MR imaging, and FDG PET/CT // *Radiology*. 2015. Vol. 274, N 2. P. 563–575. doi: 10.1148/radiol.14132289
25. Heye T., Sommer G., Miedinger D., et al. Ultrafast 3D balanced steady-state free precession MRI of the lung: Assessment of anatomic details in comparison to low-dose CT // *J Magn Reson Imaging*. 2015. Vol. 42, N 3. P. 602–609. doi: 10.1002/jmri.24836
26. Akata S., Kajiwaru N., Park J., et al. Evaluation of chest wall invasion by lung cancer using respiratory dynamic MRI // *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008. Vol. 52, N 1. P. 36–39. doi: 10.1111/j.1440-1673.2007.01908.x
27. Hittmair K., Eckersberger F., Klepetko W., et al. Evaluation of solitary pulmonary nodules with dynamic contrast-enhanced MR imaging—a promising technique? // *Magn Reson Imaging*. 1995. Vol. 13, N 7. P. 923–933. doi: 10.1016/0730-725x(95)02010-q
28. Alper F., Kurt A.T., Aydin Y., et al. The role of dynamic magnetic resonance imaging in the evaluation of pulmonary nodules and masses // *Med Princ Pract*. 2013. Vol. 22, N 1. P. 80–86. doi: 10.1159/000339475
29. Frericks B.B., Meyer B.C., Martus P., et al. MRI of the thorax during whole-body MRI: Evaluation of different MR sequences and comparison to thoracic multidetector computed tomography (MDCT) // *J Magn Reson Imaging*. 2008. Vol. 27, N 3. P. 538–545. doi: 10.1002/jmri.21218
30. Cieszanowski A., Lisowska A., Dabrowska M., et al. MR imaging of pulmonary nodules: Detection rate and accuracy of size estimation in comparison to computed tomography // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 6. P. e0156272. doi: 10.1371/journal.pone.0156272
31. Ohno Y., Hatabu H., Takenaka D., et al. Solitary pulmonary nodules: Potential role of dynamic MR imaging in management — Initial experience // *Radiology*. 2002. Vol. 224, N 2. P. 503–511. doi: 10.1148/radiol.2242010992
32. Zou Y., Zhang M., Wang Q., et al. Quantitative investigation of solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MRI and histopathologic analysis // *Am J Roentgenol*. 2008. Vol. 191, N 1. P. 252–259. doi: 10.2214/AJR.07.2284
33. Dewes P., Frellesen C., Al-Butmeh F., et al. Comparative evaluation of non-contrast CAIPIRINHA-VIBE 3T-MRI and multidetector CT for detection of pulmonary nodules: In vivo evaluation of diagnostic accuracy and image quality // *Eur J Radiol*. 2016. Vol. 85, N 1. P. 193–198. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.11.020
34. Fatihoğlu E., Biri S., Aydın S., et al. MRI in evaluation of solitary pulmonary nodules // *Turkish Thorac J*. 2019. Vol. 20, N 2. P. 90–96. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.18049
35. Heye T., Ley S., Heussel C.P., et al. Detection and size of pulmonary lesions: How accurate is MRI? A prospective comparison of CT and MRI // *Acta Radiol*. 2012. Vol. 53, N 2. P. 153–160. doi: 10.1258/ar.2011.110445
36. Koo C.W., Lu A., Takahashi E.A., et al. Can MRI contribute to pulmonary nodule analysis? // *J Magn Reson Imaging*. 2019. Vol. 49, N 7. P. e256–e264. doi: 10.1002/jmri.26587
37. Koyama H., Ohno Y., Kono A., et al. Quantitative and qualitative assessment of non-contrast-enhanced pulmonary MR imaging for management of pulmonary nodules in 161 subjects // *Eur Radiol*. 2008. Vol. 18, N 10. P. 2120–2131. doi: 10.1007/s00330-008-1001-2
38. Koyama H., Ohno Y., Seki S., et al. Value of diffusion-weighted MR imaging using various parameters for assessment and characterization of solitary pulmonary nodules // *Eur J Radiol*. 2015. Vol. 84, N 3. P. 509–515. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.024
39. Huang Y.S., Niisato E., Su M.Y., et al. Detecting small pulmonary nodules with spiral ultrashort echo time sequences in 1.5 T MRI // *MAGMA*. 2021. Vol. 34, N 3. P. 399–409. doi: 10.1007/s10334-020-00885-x
40. Ying G.S., Maguire M.G., Glynn R.J., et al. Calculating sensitivity, specificity, and predictive values for correlated eye data // *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2020. Vol. 61, N 11. P. 29. doi: 10.1167/iovs.61.11.29
41. Bradley S.H., Kennedy M.P., Neal R.D. Recognising lung cancer in primary care // *Adv Ther*. 2019. Vol. 36, N 1. P. 19–30. doi: 10.1007/s12325-018-0843-5
42. Nikolaev E., Gombolevskiy V., Gonchar AP, et al. Incidental findings during lung cancer screening by low-dose computed tomography // *Tuberc Lung Dis*. 2018. Vol. 96, N 11. P. 60–67. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-60-67
43. Loverdos K., Fotiadis A., Kontogianni C., et al. Lung nodules: A comprehensive review on current approach and management // *Ann Thorac Med*. 2019. Vol. 14, N 4. P. 226–238. doi: 10.4103/atm.ATM_110_19

REFERENCES

- Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2535–2542. doi: 10.1056/NEJMcp012290
- Nasim F, Ost DE. Management of the solitary pulmonary nodule. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(4):344–353. doi: 10.1097/MCP.0000000000000586
- MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228–243. doi: 10.1148/radiol.2017161659
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529–536. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
- Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons, Hoboken; 2019. doi: 10.1002/9781119536604
- Both M, Schultze J, Reuter M, et al. Fast T1- and T2-weighted pulmonary MR-imaging in patients with bronchial carcinoma. *Eur J Radiol*. 2005;53(3):478–488. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.05.007

8. Bruegel M, Gaa J, Woertler K, et al. MRI of the lung: Value of different turbo spin-echo, single-shot turbo spin-echo, and 3D gradient-echo pulse sequences for the detection of pulmonary metastases. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(1):73–81. doi: 10.1002/jmri.20824
9. Meier-Schroers M, Kukuk G, Homs R, et al. MRI of the lung using the PROPELLER technique: Artifact reduction, better image quality and improved nodule detection. *Eur J Radiol*. 2016;85(4):707–713. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.12.016
10. Meier-Schroers M, Homs R, Schild HH, Thomas D. Lung cancer screening with MRI: characterization of nodules with different non-enhanced MRI sequences. *Acta Radiol*. 2019;60(2):168–176. doi: 10.1177/0284185118778870
11. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, et al. Standard-, reduced-, and nodose thin-section radiologic examinations: Comparison of capability for nodule detection and nodule type assessment in patients suspected of having pulmonary nodules. *Radiology*. 2017;284(2):562–573. doi: 10.1148/radiol.2017161037
12. Regier M, Schwarz D, Henes FO, et al. Diffusion-weighted MR-imaging for the detection of pulmonary nodules at 1.5 Tesla: Intraindividual comparison with multidetector computed tomography. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55(3):266–274. doi: 10.1111/j.1754-9485.2011.02263.x
13. Satoh S, Kitazume Y, Ohdama S, et al. Can malignant and benign pulmonary nodules be differentiated with diffusion-weighted MRI? *Am J Roentgenol*. 2008;191(2):464–470. doi: 10.2214/AJR.07.3133
14. Schaefer JF, Schneider V, Vollmar J, et al. Solitary pulmonary nodules: Association between signal characteristics in dynamic contrast enhanced MRI and tumor angiogenesis. *Lung Cancer*. 2006;53(1):39–49. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.03.010
15. Schroeder T, Ruehm SG, Debatin JF, et al. Detection of pulmonary nodules using a 2D HASTE MR sequence: comparison with MDCT. *Am J Roentgenol*. 2005;185(4):979–984. doi: 10.2214/AJR.04.0814
16. Sommer G, Tremper J, Koenigkam-Santos M, et al. Lung nodule detection in a high-risk population: Comparison of magnetic resonance imaging and low-dose computed tomography. *Eur J Radiol*. 2014;83(3):600–605. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.11.012
17. Vogt FM, Herborn CU, Hunold P, et al. HASTE MRI versus chest radiography in the detection of pulmonary nodules: comparison with MDCT. *Am J Roentgenol*. 2004;183(1):71–78. doi: 10.2214/ajr.183.1.1830071
18. Yi CA, Jeon TY, Lee KS, et al. 3-T MRI: usefulness for evaluating primary lung cancer and small nodules in lobes not containing primary tumors. *Am J Roentgenol*. 2007;189(2):386–392. doi: 10.2214/AJR.07.2082
19. Chang S, Hong SR, Kim YJ, et al. Usefulness of thin-section single-shot turbo spin echo with half-fourier acquisition in evaluation of local invasion of lung cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(3):747–754. doi: 10.1002/jmri.24587
20. Schaefer JF, Vollmar J, Schick F, et al. Solitary pulmonary nodules: Dynamic contrast-enhanced MR imaging — Perfusion differences in malignant and benign lesions. *Radiology*. 2004;232(2):544–553. doi: 10.1148/radiol.2322030515
21. Kono R, Fujimoto K, Terasaki H, et al. Dynamic MRI of solitary pulmonary nodules: comparison of enhancement patterns of malignant and benign small peripheral lung lesions. *Am J Roentgenol*. 2007;188(1):26–36. doi: 10.2214/AJR.05.1446
22. Feng H, Shi G, Liu H, et al. Free-breathing radial volumetric interpolated breath-hold examination sequence and dynamic contrast-enhanced MRI combined with diffusion-weighted imaging for assessment of solitary pulmonary nodules. *Magn Reson Imaging*. 2021;75:100–106. doi: 10.1016/j.mri.2020.10.009
23. Kim JH, Kim HJ, Lee KH, et al. Solitary pulmonary nodules: A comparative study evaluated with contrast-enhanced dynamic MR imaging and CT. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(6):766–775. doi: 10.1097/00004728-200411000-00007
24. Ohno Y, Nishio M, Koyama H, et al. Solitary pulmonary nodules: Comparison of dynamic first-pass contrast-enhanced perfusion area-detector CT, dynamic first-pass contrast-enhanced MR imaging, and FDG PET/CT. *Radiology*. 2015;274(2):563–575. doi: 10.1148/radiol.14132289
25. Heye T, Sommer G, Miedinger D, et al. Ultrafast 3D balanced steady-state free precession MRI of the lung: Assessment of anatomic details in comparison to low-dose CT. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(3):602–609. doi: 10.1002/jmri.24836
26. Akata S, Kajiwaru N, Park J, et al. Evaluation of chest wall invasion by lung cancer using respiratory dynamic MRI. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52(1):36–39. doi: 10.1111/j.1440-1673.2007.01908.x
27. Hittmair K, Eckersberger F, Klepetko W, et al. Evaluation of solitary pulmonary nodules with dynamic contrast-enhanced MR imaging—a promising technique? *Magn Reson Imaging*. 1995;13(7):923–933. doi: 10.1016/0730-725x(95)02010-q
28. Alper F, Kurt AT, Aydin Y, et al. The role of dynamic magnetic resonance imaging in the evaluation of pulmonary nodules and masses. *Med Princ Pract*. 2013;22(1):80–86. doi: 10.1159/000339475
29. Frericks BB, Meyer BC, Martus P, et al. MRI of the thorax during whole-body MRI: Evaluation of different MR sequences and comparison to thoracic multidetector computed tomography (MDCT). *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(3):538–545. doi: 10.1002/jmri.21218
30. Cieszanowski A, Lisowska A, Dabrowska M, et al. MR imaging of pulmonary nodules: Detection rate and accuracy of size estimation in comparison to computed tomography. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156272. doi: 10.1371/journal.pone.0156272
31. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. Solitary pulmonary nodules: Potential role of dynamic MR imaging in management — Initial experience. *Radiology*. 2002;224(2):503–511. doi: 10.1148/radiol.2242010992
32. Zou Y, Zhang M, Wang Q, et al. Quantitative investigation of solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MRI and histopathologic analysis. *Am J Roentgenol*. 2008;191(1):252–259. doi: 10.2214/AJR.07.2284
33. Dewes P, Frellesen C, Al-Butmeh F, et al. Comparative evaluation of non-contrast CAIPIRINHA-VIBE 3T-MRI and multidetector CT for detection of pulmonary nodules: In vivo evaluation of diagnostic accuracy and image quality. *Eur J Radiol*. 2016;85(1):193–198. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.11.020
34. Fatihoglu E, Biri S, Aydin S, et al. MRI in evaluation of solitary pulmonary nodules. *Turkish Thorac J*. 2019;20(2):90–96. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.18049
35. Heye T, Ley S, Heussel CP, et al. Detection and size of pulmonary lesions: How accurate is MRI? A prospective comparison of CT and MRI. *Acta Radiol*. 2012;53(2):153–160. doi: 10.1258/ar.2011.110445
36. Koo CW, Lu A, Takahashi EA, et al. Can MRI contribute to pulmonary nodule analysis? *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(7):e256–e264. doi: 10.1002/jmri.26587

- 37.** Koyama H, Ohno Y, Kono A, et al. Quantitative and qualitative assessment of non-contrast-enhanced pulmonary MR imaging for management of pulmonary nodules in 161 subjects. *Eur Radiol.* 2008;18(10):2120–2131. doi: 10.1007/s00330-008-1001-2
- 38.** Koyama H, Ohno Y, Seki S, et al. Value of diffusion-weighted MR imaging using various parameters for assessment and characterization of solitary pulmonary nodules. *Eur J Radiol.* 2015;84(3):509–515. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.024
- 39.** Huang YS, Niisato E, Su MY, et al. Detecting small pulmonary nodules with spiral ultrashort echo time sequences in 1.5 T MRI. *MAGMA.* 2021;34(3):399–409. doi: 10.1007/s10334-020-00885-x
- 40.** Ying GS, Maguire MG, Glynn RJ, et al. Calculating sensitivity, specificity, and predictive values for correlated eye data. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(11):29. doi: 10.1167/iovs.61.11.29
- 41.** Bradley SH, Kennedy MP, Neal RD. Recognising lung cancer in primary care. *Adv Ther.* 2019;36(1):19–30. doi: 10.1007/s12325-018-0843-5
- 42.** Nikolaev E, Gombolevskiy V, Gonchar AP, et al. Incidental findings during lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Tuberc Lung Dis.* 2018;96(11):60–67. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-60-67
- 43.** Loverdos K, Fotiadis A, Kontogianni C, et al. Lung nodules: A comprehensive review on current approach and management. *Ann Thorac Med.* 2019;14(4):226–238. doi: 10.4103/atm.ATM_110_19

ОБ АВТОРАХ

* Панина Ольга Юрьевна,

адрес: Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8684-775X>;
eLibrary SPIN: 5504-8136; e-mail: o.panina@npcmr.ru

Васильев Юрий Александрович, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0208-5218>;
eLibrary SPIN: 4458-5608; e-mail: dr.vasilev@me.com

Грик Евгения Андреевна;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7908-3982>;
eLibrary SPIN: 5558-7307; e-mail: evgeniyagrik@gmail.com

Ахмад Екатерина Сергеевна;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8235-9361>;
eLibrary SPIN: 5891-4384; e-mail: e.ahmad@npcmr.ru

Васильева Юлия Николаевна, к.м.н.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1066-3989>;
eLibrary SPIN: 9777-2067; e-mail: drugya@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* Olga Yu. Panina, MD;

address: 24/1 Petrovka str., 127051, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8684-775X>;
eLibrary SPIN: 5504-8136; e-mail: o.panina@npcmr.ru

Yuriy A. Vasilev, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0208-5218>;
eLibrary SPIN: 4458-5608; e-mail: dr.vasilev@me.com

Evgeniia A. Grik, MD;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7908-3982>;
eLibrary SPIN: 5558-7307; e-mail: evgeniyagrik@gmail.com

Kate S. Akhmad;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8235-9361>;
eLibrary SPIN: 5891-4384; e-mail: e.ahmad@npcmr.ru

Yulia N. Vasileva, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1066-3989>;
eLibrary SPIN: 9777-2067; e-mail: drugya@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71031>

Рекомендации по составлению отчётов о диагностических исследованиях (STARD 2015): разъяснения и уточнения

J.F. Cohen^{1, 2}, D.A. Korevaar¹, D.G. Altman³, D.E. Bruns⁴, C.A. Gatsonis⁵, L. Hooft⁶, L. Irwig⁷, D. Levine^{8, 9}, J.B. Reitsma⁶, H.C.W. de Vet¹⁰, P.M.M. Bossuyt¹

¹ University of Amsterdam, Амстердам, Нидерланды

² Paris Descartes University, Париж, Франция

³ University of Oxford, Оксфорд, Великобритания

⁴ University of Virginia School of Medicine, Шарлотсвилл, Вирджиния, США

⁵ Brown University School of Public Health, Провиденс, Род-Айленд, США

⁶ University of Utrecht, Утрехт, Нидерланды

⁷ University of Sydney, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия

⁸ Beth Israel Deaconess Medical Center, Бостон, Массачусетс, США

⁹ Radiology Editorial Office, Бостон, Массачусетс, США

¹⁰ VU University Medical Center, Амстердам, Нидерланды

АННОТАЦИЯ

Диагностические исследования (*diagnostic accuracy studies*), как и другие клинические исследования, подвержены риску систематических ошибок (*bias*) из-за недостатков дизайна и проведения, а их результаты могут оказаться неприменимыми к другим группам пациентов и в других условиях. Читатели должны быть достаточно подробно проинформированы о дизайне и проведении диагностического исследования, чтобы судить о надёжности (*trustworthiness*) и применимости (*applicability*) его результатов. Руководство STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) разработано с целью обеспечить полноту и прозрачность отчётов о диагностических исследованиях, содержит перечень основных пунктов отчёта, который может быть использован авторами, рецензентами и читателями как контрольный список (*checklist*) для отслеживания полноты представляемой информации.

Представлено обновлённое руководство STARD, все материалы которого, включая контрольный список, доступны на <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard>. Приведены обоснования для 30 пунктов руководства и описание того, что требуется от авторов для составления достаточно информативных отчётов об исследованиях.

Настоящая статья является русскоязычным переводом оригинальной публикации [Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;6:e012799. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799] под редакцией д.м.н. Р.Т. Сайгитова.

Ключевые слова: STARD; диагностические исследования; клинические исследования; дизайн исследования; систематические ошибки; надёжность; применимость.

Как цитировать

Cohen J.F., Korevaar D.A., Altman D.G., Bruns D.E., Gatsonis C.A., Hooft L., Irwig L., Levine D., Reitsma J.B., de Vet H.C.W., Bossuyt P.M.M. Рекомендации по составлению отчётов о диагностических исследованиях (STARD 2015): разъяснения и уточнения // *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):313–342. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71031>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71031>

STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. Translation to Russian

Jérémie F. Cohen^{1,2}, Daniël A. Korevaar¹, Douglas G. Altman³, David E. Bruns⁴, Constantine A. Gatsonis⁵, Lotty Hooft⁶, Les Irwig⁷, Deborah Levine^{8,9}, Johannes B. Reitsma⁶, Henrica C.W. de Vet¹⁰, Patrick M. M. Bossuyt¹

¹ University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

² Paris Descartes University, Paris, France

³ University of Oxford, Oxford, UK

⁴ University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia, USA

⁵ Brown University School of Public Health, Providence, Rhode Island, USA

⁶ University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁷ University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

⁸ Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

⁹ Radiology Editorial Office, Boston, Massachusetts, USA

¹⁰ VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

ABSTRACT

Diagnostic accuracy studies are, like other clinical studies, at risk of bias due to shortcomings in design and conduct, and the results of a diagnostic accuracy study may not apply to other patient groups and settings. Readers of study reports need to be informed about study design and conduct, in sufficient detail to judge the trustworthiness and applicability of the study findings. The STARD statement (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) was developed to improve the completeness and transparency of reports of diagnostic accuracy studies. STARD contains a list of essential items that can be used as a checklist, by authors, reviewers and other readers, to ensure that a report of a diagnostic accuracy study contains the necessary information. STARD was recently updated. All updated STARD materials, including the checklist, are available at <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard>. Here, we present the STARD 2015 explanation and elaboration document. Through commented examples of appropriate reporting, we clarify the rationale for each of the 30 items on the STARD 2015 checklist, and describe what is expected from authors in developing sufficiently informative study reports.

This article is the reprint with Russian translation edited by Dr. Ruslan Saygitov. The original that can be observed here: Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open* 2016;6:e012799. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799.

Keywords: STARD; diagnostic accuracy studies; clinical studies; bias; study design; applicability; trustworthiness.

To cite this article

Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, Irwig L, Levine D, Reitsma JB, de Vet HCW, Bossuyt PMM. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. Translation to Russian. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):313–342. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71031>

Received: 15.01.2021

Accepted: 18.05.2021

Published: 26.05.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71031>

诊断测试报告指南 (STARD 2015): 澄清和澄清

Jérémie F. Cohen^{1,2}, Daniël A. Korevaar¹, Douglas G. Altman³, David E. Bruns⁴,
Constantine A. Gatsonis⁵, Lotty Hooft⁶, Les Irwig⁷, Deborah Levine^{8,9}, Johannes B. Reitsma⁶,
Henrica C.W. de Vet¹⁰, Patrick M. M. Bossuyt¹

¹ University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

² Paris Descartes University, Paris, France

³ University of Oxford, Oxford, UK

⁴ University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia, USA

⁵ Brown University School of Public Health, Providence, Rhode Island, USA

⁶ University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁷ University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

⁸ Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

⁹ Radiology Editorial Office, Boston, Massachusetts, USA

¹⁰ VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

简评

诊断研究(diagnostic accuracy studies)与其他临床试验一样,由于设计和行为的缺陷,存在系统错误(bias)的风险,他们的结果可能不适用于其他患者群体和环境。应充分详细地告知读者诊断研究的设计和实施,判断可靠性(trustworthiness),及其结果的适用性(applicability)。STARD 须知(Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies)旨在确保诊断研究报告的完整性和透明度,包含一份报告要点清单,可供作者、审稿人和读者用作检查清单(checklist)以跟踪所提供信息的完整性。

已提供更新的 STARD 手册,所有手册(包括检查表)均可在以下网址获得 <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard>。提供 30 点指南的基本原理,并描述作者需要什么才能编制合理的信息丰富的研究报告。

这篇文章是原始出版物的俄语翻译 [Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;6:e012799. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799]由医学博士编辑R. T. Saygitova。

关键词: STARD; 诊断研究; 临床研究; 学习规划; 系统误差; 可靠性; 适用性。

引用本文

Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, Irwig L, Levine D, Reitsma JB, de Vet HCW, Bossuyt PMM. 诊断测试报告指南 (STARD 2015): 澄清和澄清. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):313–342. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71031>

收到: 15.01.2021

接受: 18.05.2021

发布日期: 26.05.2021

Список сокращений

КТ — компьютерная томография

КТК — КТ-колонография

МРТ — магнитно-резонансная томография

ЭКГ — электрокардиограмма

CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials — единые стандарты представления результатов испытаний) — в заявлении представлены перечень вопросов и схема проведения рандомизированных контролируемых исследований, которые могут быть

использованы авторами при составлении отчётов о результатах

QUADAS-2 (Quality Assessment Tool For Diagnostic Accuracy Studies) — опросник, разработанный для оценки качества диагностических исследований точности

STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) — стандарты отчётности об исследованиях точности диагностики (<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard>)

ВВЕДЕНИЕ

Диагностические исследования (*diagnostic accuracy studies*) подвержены риску систематических ошибок (*bias*), что характерно и для других клинических исследований. Основные источники систематических ошибок кроются в методологических недостатках, особенностях отбора участников, сбора данных, выполнения или интерпретации результатов диагностического теста, анализа данных [1, 2]. В итоге показатели чувствительности (*sensitivity*) и специфичности (*specificity*) такого теста, сравниваемые с показателями референсного теста (*reference standard*), могут быть ошибочными, систематически отклоняясь от тех результатов, которые могли быть получены в идеальных условиях (табл. 1). Подобные смещения приводят к неверным

рекомендациям по тестированию, негативно влияя на исходы пациентов и политику здравоохранения в целом.

Диагностическая точность¹ (*accuracy*) не является неотъемлемым свойством теста. При идентификации пациентов с изучаемым состоянием (*target condition*) точность теста зависит от условий его проведения, характеристик пациентов и результатов предыдущего тестирования [2]. Эти источники вариабельности диагностической точности актуальны для тех, кто пытается ответить на конкретный вопрос о применимости результатов исследования к определённым условиям. Риск систематических ошибок и опасения по поводу применимости результатов исследования — два ключевых компонента инструмента QUADAS-2, разработанного для оценки качества диагностических исследований [3].

Таблица 1. Основные термины руководства STARD

Термин	Значение
Медицинский тест	Любой метод сбора дополнительной информации о текущем или будущем состоянии здоровья пациента
Индексный (основной) тест (<i>index test</i>)	Исследуемый тест
Целевое состояние	Заболевание или состояние, которое, как ожидается, будет обнаружено с помощью индексного теста
Клинический референсный тест (<i>reference standard</i>)	Наилучший доступный метод для установления наличия или отсутствия целевого состояния. Безошибочный референсный стандарт — золотой стандарт
Чувствительность	Доля лиц с целевым состоянием и положительными результатами индексного теста
Специфичность	Доля лиц без целевого состояния и отрицательными результатами индексного теста
Предназначение теста	Использование индексного теста для диагностики, скрининга, определения стадии заболевания, мониторинга, надзора, предсказания, прогнозирования или других целей
Роль теста	Положение индексного теста по отношению к другим тестам при применении в одинаковых обстоятельствах: например, тест, используемый для сортировки (предварительный тест), замещающий тест, дополнительный тест или новый тест
Сомнительные результаты	Результаты, которые не являются положительными или отрицательными

¹ Здесь: соответствие референсному или истинному значению.

Читатели могут судить о риске систематической ошибки и применимости результатов диагностического исследования только в том случае, если они найдут необходимую для этого информацию в отчёте об исследовании. Опубликованный отчёт должен содержать всю важную информацию, на основании которой можно судить о надёжности (*trustworthiness*) и актуальности (*relevance*) выводов исследования вместе с полным и информативным описанием его результатов.

К сожалению, в нескольких обзорах было показано, что отчёты диагностических исследований зачастую непрозрачно описывают ключевые элементы [4–6]. Важная информация об участниках, дизайне исследования и фактических результатах часто отсутствует, а рекомендации авторов о применении изученного теста — часто чрезмерны и чересчур оптимистичны.

Руководство STARD имеет целью способствовать составлению более полных и прозрачных отчётов о диагностических исследованиях [7]. По аналогии со стандартами представления результатов рандомизированных исследований (CONSORT) [8, 9] рекомендации STARD представлены в виде перечня пунктов, которые следует описывать в любых отчётах о диагностических исследованиях.

Руководство STARD впервые опубликовано в 2003 г. и пересмотрено в 2015 г. [10]. Обновление было выполнено для того, чтобы дополнить руководство актуальными сведениями об источниках систематической ошибки, вариабельности и других проблемах отчётности, а также упростить использование рекомендаций STARD. Обновлённое руководство теперь включает 30 ключевых пунктов (табл. 2).

Таблица 2. Контрольный перечень STARD 2015 [10]

Раздел статьи	№	Пункт
Название или аннотация	1	Обозначение (в названии или в аннотации) как исследования диагностической точности (диагностическое исследование) с указанием хотя бы одного показателя точности (таких как чувствительность, специфичность, прогностическая значимость или площадь под ROC-кривой)
Аннотация	2	Структурированное краткое описание дизайна исследования, методов, результатов и выводов (более подробно см. рекомендации STARD по оформлению аннотаций)
Введение	3	Научные и клинические предпосылки, включая предполагаемое использование и клиническую роль индексного теста
	4	Цели и гипотезы исследования
Методы		
Дизайн исследования	5	Источники и сбор данных до (проспективное исследование) или после (ретроспективное исследование) проведения индексного и референсного тестов
	6	Критерии отбора
Участники	7	Основания, по которым определяли участников, потенциально подходящих для отбора в исследование (симптомы, результаты предыдущих диагностических тестов, включение в регистр)
	8	Место и время скрининга участников, потенциально подходящих для отбора в исследование (учреждения, местоположение и даты)
	9	Формирование выборки участников: последовательная, случайная или «удобная» для исследователя
	10а	Детальное описание индексного теста, позволяющее повторить его
Методы диагностического исследования	10б	Детальное описание референсного теста, позволяющее повторить его
	11	Обоснование выбора референсного теста (при наличии аналогов)
	12а	Определение и обоснование пороговых значений положительных результатов или категорий индексного теста, различая запланированное и выведенное в результате разведочного анализа
	12б	Определение и обоснование пороговых значений положительных результатов или категорий референсного теста, различая запланированное и выведенное в результате разведочного анализа
	13а	Доступность клинических данных и информации о результатах референсного теста тем, кто проводил или фиксировал результаты индексного теста
	13б	Доступность клинических данных и информации о результатах индексного теста тем, кто оценивал результаты референсного теста

Таблица 2. Окончание

Раздел статьи	№	Пункт
Анализ	14	Методы оценки или сравнения показателей диагностической точности
	15	Действия в отношении сомнительных результатов индексного или референсного тестов
	16	Действия в отношении отсутствующих (неполных) данных индексного и референсного тестов
	17	Анализ вариабельности диагностической точности с дифференциацией запланированного и установленного после получения данных результатов разведочного анализа
	18	Запланированный размер выборки и его определение
Результаты		
Участники	19	Формирование выборки исследования
	20	Характеристика участников исследования (демографические и клинические данные)
	21а	Распределение пациентов с целевым состоянием по тяжести заболевания
	21б	Распределение пациентов без целевого состояния по альтернативным диагнозам
Результаты диагностического исследования	22	Временной интервал и любые медицинские вмешательства между выполнением индексного и референсного тестов
	23	Таблицы сопряжённости (или распределение) результатов индексного и референсного тестов
	24	Оценка диагностического показателя и её точность (например, 95% доверительный интервал)
Обсуждение	25	Любые нежелательные последствия выполнения индексного или референсного тестов
	26	Ограничения исследования, включая источники потенциальных систематических ошибок, статистической неопределённости и ограниченной обобщаемости результатов
	27	Значение для практики, включая предполагаемое использование и клиническую роль индексного теста
Дополнительная информация	28	Регистрационный номер исследования и наименование регистра
	29	Доступ к полному протоколу исследования
	30	Источники финансирования, другие виды поддержки и роль спонсоров исследования

Ниже представлены рекомендации STARD 2015 с пояснениями и уточнениями. Это расширенная и обновлённая версия документа, опубликованного в 2003 г. [11]. Комментируя в качестве примеров фрагменты из опубликованных работ, мы обосновываем применение каждого пункта руководства STARD 2015 и описываем, что ожидается от авторов.

Мы уверены, что представленная нами информация поможет исследователям в написании информативных исследовательских отчётов, а также поможет рецензентам, редакторам и читателям убедиться, что представленные на рассмотрение и опубликованные рукописи о диагностических исследованиях достаточно подробны.

КОНТРОЛЬНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ STARD 2015: ПОЯСНЕНИЯ И УТОЧНЕНИЯ

Название или аннотация

Пункт 1. *Обозначение (в названии или в аннотации) как исследования диагностической точности*

(диагностическое исследование) с указанием хотя бы одного показателя точности, таких как чувствительность, специфичность, прогностическая значимость (predictive values) или площадь под ROC-кривой

Пример

«Основные показатели исходов: чувствительность и специфичность КТ-колонографии при выявлении лиц с прогрессирующей неоплазией (прогрессирующая аденома или колоректальный рак) с диаметром новообразования не менее 6 мм» [12].

Пояснение

Электронные базы данных, такие как MEDLINE и Embase, незаменимы при поиске биомедицинских исследований по определённой теме. Чтобы облегчить поиск своей статьи, авторы могут явно идентифицировать её как отчёт о диагностическом исследовании. Это может быть выполнено с использованием в заголовке и/или аннотации терминов, которые относятся к показателям диагностической точности, например «чувствительность» (*sensitivity*), «специфичность» (*specificity*), «положительная прогностическая значимость» (*positive predictive value*), «отрицательная прогностическая

значимость» (*negative predictive value*), «площадь под ROC-кривой» (*area under the curve, AUC*) или «отношение правдоподобия» (*likelihood ratio*).

С 1991 г. в MEDLINE для индексирования диагностических исследований введено специальное ключевое слово (заголовок предметной рубрики MeSH, *Medical Subject Headings*) «Чувствительность и Специфичность» (*Sensitivity and Specificity*). К сожалению, чувствительность поиска таких исследований по заголовку MeSH не превышает 51% [13]. По состоянию на май 2015 г., в словаре Embase (тезаурус Emtree) содержатся ключевые слова (теги) для 38 типов исследований: «исследование точности диагностических тестов» (*diagnostic test accuracy study*) — одно из них, но появилось оно лишь в 2011 г.

В приведённом выше примере авторы упомянули термины «чувствительность» и «специфичность» в аннотации. При использовании одного из этих терминов в поисковом запросе статья будет извлечена из базы данных и легко идентифицирована как диагностическое исследование.

Аннотация

Пункт 2. *Структурированное краткое описание дизайна исследования, методов, результатов и выводов (более подробно см. рекомендации STARD по оформлению аннотаций)*

Пример

См. рекомендации STARD по оформлению аннотаций (*контрольный перечень доступен на <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard-abstracts/>*)

Пояснение

Читатели используют аннотации, чтобы решить, следует ли им открыть полный отчёт об исследовании и потратить время на его чтение. В тех случаях, когда невозможно получить доступ к полному отчёту об исследовании или когда время ограничено, можно предположить, что клинические решения будут основываться только на информации, представленной в аннотации.

В двух недавних литературных обзорах аннотации диагностических исследований, опубликованные в журналах с высоким импакт-фактором или представленные на международной научной конференции, были признаны недостаточно информативными, поскольку ключевые данные о цели исследования, его методах, результатах и их применимости часто отсутствовали [14, 15].

Информативные аннотации помогают читателям оперативно и критично оценивать достоверность (*validity*) исследования (риск систематических ошибок, *risk of bias*) и применимость его результатов к клиническим условиям (обобщаемость, *generalisability*). Структурированные аннотации с отдельными заголовками для целей, методов, результатов и их интерпретации упрощают читателям поиск необходимой информации [16].

Основанные на STARD 2015 недавно разработанные рекомендации STARD для аннотаций (STARD for Abstracts) содержат ключевые пункты, которые должны быть включены в аннотации журнальных статей или материалов конференций.

Введение

Пункт 3. *Научные и клинические предпосылки, включая предполагаемое использование и клиническую роль индексного теста*

Пример

«Необходимость повышения эффективности использования рентгенографии в отделениях неотложной помощи уже давно подтверждена документально. Такая потребность часто возникает в отношении пациентов с острой травмой голеностопного сустава, которых обычно направляют на рентгенографию, несмотря на то, что вероятность перелома составляет менее 15%. Процедура направления и результаты рентгенографии для пациентов с травмами коленного сустава описаны менее чётко и могут быть менее эффективными, чем для пациентов с травмами голеностопа <...>. Огромный объём недорогих тестов, таких как обычная рентгенография, может способствовать росту затрат на здравоохранение в такой же степени, как и высокотехнологичные процедуры, проводимые в небольшом количестве. <...>. Если это будет подтверждено в последующих исследованиях, правило принятия решения для пациентов с травмой колена может привести к значительному сокращению использования рентгенографии колена и значительной экономии средств здравоохранения без ущерба для пациента» [17].

Пояснение

Во введении к отчётам о научных исследованиях авторы должны обосновать необходимость их проведения. При этом они могут ссылаться на предыдущие работы по теме, сохраняющуюся неопределённость и клинические последствия этих пробелов в знаниях (*knowledge gap*). Чтобы помочь читателям оценить значение исследования, авторы могут разъяснить предполагаемое использование и клиническую роль изучаемого теста (*index test*).

Тест может быть предназначен для таких целей, как диагностика, скрининг, определение стадии заболевания (*staging*), мониторинг, надзор (*surveillance*), прогнозирование, выбор терапии или другое [18]. Клиническая роль изучаемого теста связана с его ожидаемой позицией относительно других тестов в клиническом протоколе (*clinical pathway*) [19]. Например, предварительный тест (*triage test*) будет использоваться перед существующим тестом, потому что он менее затратный или обременительный, но часто также и менее точен. Дополнительный тест (*add-on test*) будет проводиться после существующих тестов для повышения точности общей стратегии тестирования путём выявления

ложноположительных или ложноотрицательных результатов первоначального теста. В некоторых случаях вместо основного теста может использоваться новый.

Определение предназначения и клинической роли теста определит дизайн (схему) исследования, а также целевой уровень чувствительности и специфичности; из этих определений следуют критерии отбора, как и где искать подходящих участников, как выполнять тесты и интерпретировать их результаты [19].

Определение клинической роли полезно для оценки относительной значимости потенциальных ошибок (ложноположительных и ложноотрицательных результатов), допущенных при выполнении исследуемого или индексного теста (*index test*). Например, предварительный тест для исключения заболевания должен быть высокочувствительным, тогда как тест, нацеленный на выявление заболевания, — высокоспецифичным.

В вышеприведённом примере предполагаемая цель использования — диагностика переломов у пациентов с острыми травмами коленного сустава, а потенциальная клиническая роль — предварительный тест с целью сортировки пациентов. Рентгенография (основной тест) будет проводиться лишь у пациентов с положительным результатом недавно разработанного правила принятия решения. Авторам следует описать современные научные и клинические предпосылки изучаемой проблемы со здоровьем, а также причину, в связи с которой они стремятся разработать предварительный тест: сокращение количества рентгенографических исследований и, как следствие, расходов на медицинское обслуживание.

Пункт 4. Цели и гипотезы исследования

Пример 1

Цель исследования — оценить чувствительность и специфичность трёх различных диагностических стратегий: однократный экспресс-тест на антиген, экспресс-тест на антиген с повторным экспресс-тестом в случае отрицательного результата (стратегия тест–тест) и экспресс-тест на антиген с последующим посевом в случае отрицательного результата (стратегия тест–посев, предложенная Американской академией педиатрии). Все полученные результаты сравнивали с золотым стандартом — культивированием в двух чашках. Кроме того, <...> сравнили способность этих стратегий достигать абсолютную чувствительность диагностического теста >95%» [20].

Пример 2

«Наши основные гипотезы: 1) экспресс-тесты на антиген, выполняемые в кабинете врача, более чувствительны, чем посева в чашках с кровяным агаром, выполненные и оцениваемые там же, когда каждый тест сравнивается с результатами одновременно проведённого и интерпретируемого посева в чашки с кровяным агаром в больницы лаборатории; 2) чувствительность экспресс-теста

на антиген подвержена систематической ошибке, связанной с неоднородностью целевой популяции» [21].

Пояснение

Клинические исследования могут иметь общую цель (долгосрочную, например «добиться снижения стадии рака пищевода»), конкретные задачи (чётко определённые цели для данного исследования) и проверяемые гипотезы (утверждения, которые могут быть опровергнуты результатами исследования).

В диагностических исследованиях статистические гипотезы, как правило, выдвигаются в терминах критериев приемлемости (качества) для отдельных тестов (минимальные уровни чувствительности, специфичности или других показателей). В этих случаях гипотезы обычно содержат количественное выражение ожидаемого значения диагностического параметра. В других случаях статистические гипотезы могут быть сформулированы в терминах эквивалентности (*equality*) или не меньшей точности (*non inferiority in accuracy*) при сравнении двух или более индексных тестов.

Предварительное описание гипотез исследования ограничивает риски, связанные с апостериорным (незапланированным) анализом данных (*data-dredging*) и ложными находками, поспешными выводами о выполнимости тестов или субъективными суждениями об их точности. Цели и гипотезы также необходимы при расчётах размера выборки. Обзор 126 отчётов о диагностических исследованиях, опубликованных в журналах с высоким импакт-фактором в 2010 г., показал, что 88% из них не содержали чётко сформулированных гипотез [22].

Выше, в первом примере, целью авторов была оценка точности трёх диагностических стратегий. Конкретная гипотеза заключалась в том, что чувствительность любой из стратегий превысит заранее установленное значение 95%. Во втором примере авторы чётко описывают гипотезы, которые они планируют проверить в своём исследовании. Первая гипотеза — о сравнении чувствительности двух индексных тестов, выполняемых в кабинете врача (экспресс-тест на антигены и посев); вторая — о вариабельности результатов экспресс-теста в зависимости от характеристик пациента (*spectrum bias*).

Методы

Пункт 5. *Источники и сбор данных до (проспективное исследование) или после (ретроспективное исследование) проведения индексного и референсного тестов*

Пример

«Изучили базу данных пациентов, прошедших процедуру тонкоигольной локализации новообразований и их удаления хирургическим путём с помощью цифрового томосинтеза молочной железы в период с апреля 2011 г. по январь 2013 г. <...> Затем медицинские карты пациентов и изображения 36 выявленных поражений

были ретроспективно просмотрены автором более чем с 5-летним опытом лучевых исследований молочных желёз после прохождения соответствующей программы стажировки» [23].

Пояснение

На сегодняшний день термины «проспективный» и «ретроспективный» не имеют чёткого определения, поэтому авторам необходимо чётко описать, планировался ли сбор данных до или после проведения индексного (*index test*) и референсного (*reference standard*) тестов. Если авторы определили вопрос исследования до проведения индексного и референсного тестов, они могут предпринять соответствующие действия для оптимизации процедур в соответствии с протоколом исследования и для сбора необходимых данных [24].

Иногда идея исследования возникает после получения результатов тестирования, представляющего исследовательский интерес. В таких случаях необходимые данные извлекают из медицинских карт пациентов или регистров. Ретроспективные исследования могут лучше отражать обычную клиническую практику, чем проспективные, но при этом исследователи могут идентифицировать не всех пациентов, соответствующих критериям отбора, и получить данные низкого качества с большим количеством пропусков (*missing data*) [24]. Причиной этого может быть, например, то, что в повседневной медицинской практике не все пациенты, прошедшие интересующее исследователей тестирование, будут протестированы в том числе и с применением референсного теста.

В примере выше данные были явно собраны ретроспективно: участников идентифицировали путём скрининга базы данных, клинические сведения извлекали из медицинских карт пациентов, хотя снимки интерпретировали заново.

Пункт 6. Критерии отбора

Пример 1

«Подходящими для включения в исследование были взрослые (старше 18 лет) с подозрением на тромбоэмболию лёгочной артерии на основании наличия хотя бы одного из следующих симптомов: необъяснимая (внезапная) одышка, ухудшение имеющейся одышки, боль при вдохе или необъяснимый кашель. Мы не включали пациентов, получавших антикоагулянтную терапию (антагонисты витамина К или гепарин) на момент первичного обследования, беременных, при невозможности последующего наблюдения, а также пациентов, которые не хотели или не могли предоставить письменное информированное согласие» [25].

Пример 2

«Для участия в исследовании отбирали пациентов («случаи») с признаками диареи, при обнаружении токсина методом иммуоферментного анализа и токсигенного штамма *C. difficile* при посеве (в образце, взятом

менее чем за 7 суток до выявления штамма). Определяли диарею как неоформленный или жидкий стул три и более раз в день. В исследование не включали детей и взрослых в отделениях интенсивной терапии или гематологии. Подходили также пациенты с первым рецидивом после завершения лечения предыдущей инфекции *C. difficile*, но не пациенты с последующими рецидивами. <...> К каждому «случаю» подбирали по 9 пациентов контрольной группы. Эти пациенты находились в той же палате, и находились в непосредственной близости пациентов группы «случай». «Контроли» не имели признаков диареи либо имели таковые, но в сочетании с отрицательным результатом иммуоферментного анализа и посева (в образце, взятом менее 7 суток до тестирования)» [26].

Пояснение

Поскольку диагностическое исследование описывает действие теста при определённых обстоятельствах, отчёт об исследовании должен включать полное описание критериев, которые использовались для определения подходящих участников. Критерии отбора (*eligibility criteria*), как правило, связаны с характером и стадией исследуемого или целевого состояния (*target condition*) и предполагаемым применением результатов индексного теста в будущем. Они часто включают признаки, симптомы или результаты предыдущих тестов, которые вызывают определённые подозрения относительно наличия целевого состояния. Для не включения или исключения участников по соображениям безопасности, практической осуществимости и этики могут использоваться дополнительные критерии.

Невключение пациентов с определённым заболеванием или получающих определённое лечение, которое, как известно, отрицательно влияет на результаты теста, может привести к завышенным оценкам диагностической точности [27]. В качестве примера можно привести пациентов, получающих β-блокаторы в исследованиях, где оценивается диагностическая точность электрокардиограммы (ЭКГ) с физической нагрузкой.

Некоторые исследования имеют одну группу критериев отбора для всех участников; их иногда называют одновыборочными (*single-gate*) или когортными исследованиями (*cohort studies*). В других исследованиях одна группа критериев отбора применяется к участникам с целевым состоянием, другая — к участникам без такового; такие исследования называют многовыборочными (*multiple-gate*) или исследованиями «случай-контроль» (*case-control studies*) [28].

В первом примере, представленном выше, критерии отбора представляют признаки и симптомы, возрастные ограничения и критерии не включения, соответствующие определённому состоянию и методам лечения. Поскольку ко всем участникам исследования применяются одинаковые критерии отбора, речь идёт об одновыборочном исследовании.

Во втором примере авторы применяли разные критерии отбора к участникам с целевым состоянием и без него: одна группа состояла из пациентов с подтверждённым диагнозом *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции, другая включала здоровых «контролей». Это пример многовыборочного исследования. Значительные различия между тяжёлыми «случаями» и здоровыми «контролями» могут привести к завышенным оценкам точности теста [6, 29].

Пункт 7. Основания, по которым определяли участников, потенциально подходящих для отбора в исследование (симптомы, результаты предыдущих диагностических тестов, включение в регистр)

Пример

«Изучили базу данных пациентов, прошедших процедуру тонкоигольной локализации новообразований и их удаления хирургическим путём с помощью цифрового томосинтеза молочной железы в период с апреля 2011 г. по январь 2013 г.» [23].

Пояснение

Критерии отбора определяют лиц, которые могут участвовать в исследовании, однако они не описывают, как авторы исследования определили подходящих участников. Подбор участников осуществляют разными способами [30]. Врач общей практики может в рабочее время оценивать каждого пациента на соответствие критериям отбора. Исследователи могут извлекать данные потенциальных участников из регистров отделений неотложной помощи. В одних исследованиях пациентов идентифицируют только после прохождения индексного тестирования, в других — после выполнения референсного теста. Многие ретроспективные исследования включают участников, упоминаемых в больничных базах данных, при условии выполнения обоих тестов — индексного и референсного [31].

Различия в методах выявления пациентов, соответствующих критериям отбора, могут влиять на характеристики и распространённость целевого состояния в исследуемой группе, а также на диапазон и относительную частоту альтернативных (сопутствующих) состояний у пациентов без него [32]. Всё это может отражаться на оценках диагностической точности.

В примере выше участников отбирали из базы данных пациентов при условии наличия данных о проведении индексного (цифровой томосинтез) и референсного (маммографическое исследование) тестов.

Пункт 8. Место и время скрининга участников, потенциально подходящих для отбора в исследование (учреждения, местоположение и даты)

Пример

«Исследование было проведено в отделении неотложной помощи детской больницы при университете в период с 21 января 1996 г. по 30 апреля 1996 г.» [33].

Пояснение

Результаты диагностического исследования отражают конкретный клинический контекст и условия выполнения теста (*setting*). Например, медицинский тест может выполняться по-разному в условиях учреждений первичной, вторичной или третичной медицинской помощи, поэтому авторы должны описать фактические условия, в которых проводилось исследование, а также указать точное местоположение: названия участвующих медицинских центров, города и страны. Спектр (разнообразие характеристик) целевого состояния, а также диапазон других состояний, которые возникают у пациентов с подозрением на целевое состояние, могут варьировать в зависимости от условий проведения исследования и механизмов направления пациентов за помощью (*referral mechanisms*) [34–36].

Поскольку процедуры тестирования, механизмы направления к специалистам, а также распространённость и степень тяжести заболеваний могут меняться со временем, авторы должны сообщать даты начала и окончания набора участников.

Эта информация существенна для читателей, желающих оценить обобщаемость (*generalisability*) результатов исследования и их применимость к определённым вопросам, а также для тех, кто хотел бы использовать полученные в ходе исследования свидетельства (*evidence*) для принятия обоснованных решений в области здравоохранения.

В приведённом выше примере чётко описаны условия и указаны даты проведения исследования.

Пункт 9. Формирование выборки участников: последовательная, случайная или «удобная» для исследователя

Пример

«Первый автор (E.N.E.) оценивал и подбирал участников исследования в соответствии с критериями отбора до включения в исследование. Это была «удобная» для наблюдения исследователем выборка (*convenience sample*) детей с фарингитом. Набор испытуемых был произведён в период пребывания первого автора в отделении неотложной помощи» [37].

Пояснение

Включённые в исследование участники могут составлять либо последовательную выборку всех пациентов (*consecutive series*), оцениваемых на соответствие критериям отбора и удовлетворяющих критериям включения, либо их ограниченное количество. Ограниченная выборка может быть полностью случайной, сформированной на основе таблицы случайных чисел, или не случайной, если пациентов набирают только в определённые дни или в определённые часы работы. В последнем случае включённые участники не могут считаться репрезентативной выборкой целевой популяции (*targeted*

population), а обобщение результатов исследования может иметь ограничения [2, 29].

В примере выше авторы подробно описали «удобную» выборку (*convenience series*), в которую участников отбирали, основываясь на их доступности для исследователя.

Пункт 10а. Детальное описание индексного теста, позволяющее повторить его

Пункт 10б. Детальное описание референсного теста, позволяющее повторить его

Пример

«Внутривенный катетер вводили в срединную локтевую вену, образцы крови собирали в пробирки до стресс-теста (исходные данные), сразу после него и через 1,5 и 4,5 часа по его завершении. Взятые образцы крови после сбора помещали на лёд на 1 час и в последующем до проведения анализа хранили при температуре -80°C . Перед анализом на определение сердечного тропонина I (сTnI) допускалось однократное размораживание/замораживание проб. Концентрацию высокочувствительного сTnI измеряли прототипом метода высокочувствительного анализа (ARCHITECT STAT high-sensitivity troponin, Abbott Diagnostics), где с помощью иммобилизованных антител распознавали эпитопы 24–40 и посредством детектирующих антител — эпитопы 41–49 сTnI. Предел обнаружения (*limit of detection*) для высокочувствительного анализа сTnI недавно установлен другими группами исследователей и составил 1,2 нг/л (16 нг/л — 99-й перцентиль), а с учётом коэффициента вариации 10% — 3,0 нг/л. <...> Образцам с концентрациями сTnI ниже указанного предела присваивали значение 1,2» [38].

Пояснение

Различия в выполнении индексного и референсного тестов — потенциальный источник вариаций диагностической точности [39, 40]. Именно поэтому авторы должны описывать методы выполнения индексного и референсного тестов достаточно подробно, чтобы позволить другим исследователям повторить исследование, а читателям — оценить (1) выполнимость индексного теста в своих условиях работы (*setting*), (2) адекватность референсного теста и (3) применимость результатов исследования к их клиническому вопросу. При этом описание должно охватывать ключевые элементы протокола тестирования, включая следующие:

- 1) преаналитическая фаза: например, подготовка пациентов (голодание/питание) перед забором крови, обработка образца до начала тестирования и связанные с этим ограничения (такие как нестабильность проб) или анатомическое расположение выполняемого измерения;
- 2) аналитическая фаза, включая используемые материалы, инструменты, аналитические процедуры (последовательность действий);

- 3) постаналитическая фаза: например, оценки риска по результатам анализа или другим переменным.

Различия между исследованиями в показателях точности теста, обусловленные различиями в протоколах тестирования, неоднократно описаны, включая, например, использование гипервентиляции перед проведением ЭКГ с физической нагрузкой и использование томографии для нагрузочной сцинтиграфии миокарда с таллием [27, 40].

Количество, профессиональная подготовка и компетентность лиц, выполняющих и интерпретирующих результаты индексного и референсного тестов, также могут иметь решающее значение. Во многих исследованиях показана вариабельность результатов тестирования, особенно при применении методов визуализации, в зависимости от квалификации интерпретирующих их лиц [41, 42]. Показано также, что качество анализа результатов цитологических и микробиологических исследований зависит от профессионального опыта, компетентности и предварительного обучения с целью повышения точности оценок и снижения расхождений в оценках между наблюдателями [43–45]. Информация об уровне подготовки специалистов, осуществляющих оценку и интерпретацию результатов тестирования, может помочь читателям сделать вывод о достижимости аналогичных результатов в условиях их деятельности.

В некоторых случаях исследование включает проведение нескольких референсных тестов. Например, пациенты с нарушениями, обнаруженными изучаемым методом визуализации (индексный тест), могут проходить процедуру биопсии с установлением окончательного диагноза по результатам гистологического исследования, тогда как клиническое наблюдение пациентов, у которых такие нарушения не обнаружены, будет включать референсный тест. Это может быть потенциальным источником систематической ошибки, поэтому авторам следует указать, какие группы пациентов какой референсный тест получили [2, 3].

В будущих специальных версиях STARD будет разработано более конкретное руководство по специализированным областям тестирования или определённым типам тестов. Эти рекомендации будут доступны на странице STARD вебсайта EQUATOR (Повышение качества и прозрачности исследований по вопросам здоровья; <http://www.equator-network.org/>).

В примере выше авторы описали, как отбирали и обрабатывали образцы крови в лаборатории. Они также сообщили аналитические характеристики индексного теста, полученные в предыдущих исследованиях.

Пункт 11. Обоснование выбора референсного теста (при наличии аналогов)

Пример

«Международный нейропсихиатрический опросник MINI разработан для быстрого и эффективного

диагностического интервью как в научных целях, так и в клинической практике (*авторами приведена ссылка в поддержку данного утверждения*). Он считается более надёжным (*reliability rates*) и достоверным (*validity rates*) по сравнению с другими стандартными тестами, такими как SCID (Структурированное клиническое интервью для выявления психических нарушений) и CID-I (Структурированный международный диагностический опросник) (*авторами приведены ссылки в поддержку данного утверждения*)» [46].

Пояснение

В диагностических исследованиях референсный тест используется для установления наличия или отсутствия целевого состояния у участников исследования. Для определения одного и того же целевого состояния могут быть доступны несколько референсных тестов. В таком случае авторы должны обосновать свой выбор конкретного референсного теста из имеющихся альтернативных вариантов. Выбор может зависеть от предназначения (цели использования) индексного теста, клинической значимости, практических и/или этических соображений.

Альтернативные референсные тесты не всегда полностью согласуются друг с другом. Некоторые референсные тесты менее точны, чем другие. В других случаях референсные тесты отражают связанные, но разные проявления или стадии болезни, как в случае подтверждения болезни методом визуализации (первый референсный метод) в сравнении с диагностикой на основании клинически значимых событий (второй референсный метод).

В примере выше авторы выбрали MINI, структурированное диагностическое интервью, широко используемое в целях психиатрического освидетельствования, в качестве референсного инструмента для выявления признаков депрессии и риска самоубийства у взрослых с эпилепсией. Свой выбор авторы обосновали краткостью опросника, эффективностью при использовании как с клинической, так и научной целями, надёжностью и достоверностью по сравнению с альтернативными диагностическими опросниками.

Пункт 12а. Определение и обоснование пороговых значений положительных результатов или категорий индексного теста, различая запланированное и выведенное в результате разведочного анализа

Пункт 12б. Определение и обоснование пороговых значений положительных результатов или категорий референсного теста, различая запланированное и выведенное в результате разведочного анализа

Пример

«Мы также сравнили чувствительность модели риска при специфичности, соответствующей фиксированному пороговому значению положительного иммунохимического теста кала, составляющего 50 нг/мл. Мы использовали это пороговое значение, так как на момент

исследования предполагалось его использование в голландской программе скрининга» [47].

Пояснение

Результаты тестов в их первоначальном виде могут быть дихотомическими (положительные или отрицательные), иметь несколько категорий (например, высокий, средний или низкий уровень риска) или быть непрерывными (интервал или шкала отношений).

Для тестов с несколькими категориями или непрерывными результатами конечный результат тестирования часто реклассифицируют в положительный (подтверждение заболевания) или отрицательный (исключение заболевания). Для этого необходимо определить критерии положительного результата теста: результаты, превышающие пороговое значение, будут считаться положительными результатами индексного теста. В некоторых исследованиях строят график ROC-кривой путём расчёта пар чувствительность–специфичность для всех возможных пороговых значений.

Чтобы оценить достоверность (*validity*) и применимость (*applicability*) этих классификаций, читателям необходимо знать критерии положительного результата или категорий результатов, как они были определены, и были ли они определены до начала исследования или после сбора данных. Запланированные пороговые значения (*prespecified thresholds*) могут быть основаны на (1) результатах предыдущих исследований, (2) пороговых значениях, используемых в клинической практике, (3) указанных в клинических рекомендациях или (4) рекомендованных производителем. Если пороговые значения ранее не были установлены, у авторов может возникнуть соблазн определить точность различных пороговых значений после сбора данных.

Если авторы определяют критерий положительного результата после проведения теста, выбирая тот, который максимизирует характеристики теста, существует высокий риск того, что полученные оценки точности теста будут слишком оптимистичными, особенно в небольших исследованиях [48, 49]. Последующие исследования могут не воспроизвести полученные результаты [50, 51].

В примере выше авторы обосновали свой выбор пороговых значений.

Пункт 13а. Доступность клинических данных и информации о результатах референсного теста тем, кто проводил или фиксировал результаты индексного теста

Пункт 13б. Доступность клинических данных и информации о результатах индексного теста тем, кто оценивал результаты референсного теста

Пример

«Снимки каждого пациента описывали два врача-рентгенолога, прошедшие обучение в области лучевых исследований мочеполовой системы и с опытом работы 12 и 8 лет соответственно, не имевшие доступа (*blinded*)

к данным пациента, включая окончательный гистологический диагноз» [52].

Пояснение

Некоторые медицинские тесты, в частности большинство методов визуализации, требуют участия человека в проведении, интерпретации и принятии решений. На эти действия может повлиять информация, которая доступна лицу, проводящему тестирование [1, 53, 54], что в свою очередь может привести к искусственно завышенной согласованности между тестами или между результатами индексного и референсного тестов.

Если у специалиста, выполняющего диагностику, есть доступ к информации о признаках, симптомах заболевания и результатах предыдущих тестов, это может привести к предвзятости в интерпретации, но в то же время может отражать применение теста в обычной клинической практике [2]. Напротив, при отсутствии достаточной информации для правильной интерпретации результатов индексного теста эффективность теста (*test performance*) может снизиться, а результаты исследования могут иметь ограниченную применимость. В любом случае читатели отчёта исследования должны знать, какая дополнительная информация была доступна исследователям-аналитикам и могла повлиять на их окончательные решения.

В других ситуациях специалистам, оценивающим референсный тест, могут быть известны результаты индексного теста. В таких случаях окончательная классификация может основываться на результатах индексного теста, а значит, представленные оценки точности индексного теста будут завышенными [1, 2, 27]. Тесты, требующие субъективной интерпретации, особенно подвержены таким систематическим ошибкам (*bias*).

Ограничение доступа исследователей-аналитиков к информации обычно называют «ослеплением» или «маскированием». Суть этого пункта руководства заключается не в том, чтобы обосновать преимущества или недостатки метода «ослепления», а в том, чтобы пояснить, что читателям отчёта об исследовании необходима информация о сокрытии (или несокрытии) сведений об индексном и референсном тестах, что позволит верно интерпретировать результаты исследования.

В примере выше специалисты, интерпретирующие результаты бесконтрастной компьютерной томографии с целью дифференциации ангиомиолипомы почек и почечно-клеточной карциномы, не имели доступа ни к клиническим данным, ни к результатам гистологического исследования, являвшегося в этом исследовании референсным методом диагностики.

Пункт 14. Методы оценки или сравнения показателей диагностической точности

Пример

«Статистическое сравнение чувствительности и специфичности выполнено с помощью теста McNemar

для зависимых (коррелируемых) признаков. Все тесты были двусторонними, проверялась гипотеза о том, что диагностические характеристики стереоскопической цифровой маммографии и цифровой маммографии отличаются. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$ » [55].

Пояснение

Для описания эффективности медицинского теста используется множество показателей диагностической точности, вычисление которых на основе собранных данных может вызывать трудности [56]. Авторы должны сообщить о методах вычисления показателей, которые они сочли подходящими для целей своего исследования.

Статистические методы могут быть использованы для проверки конкретных гипотез, вытекающих из целей исследования. В исследованиях с одним тестом авторы могут захотеть оценить, превышает ли диагностическая точность тестов предварительно установленный уровень (например, чувствительность не менее 95%, см. Пункт 4).

В диагностических исследованиях могут также сравнивать два и более индексных теста. В таких случаях проверка статистических гипотез обычно предполагает оценку превосходства одного теста над другим либо его не меньшей эффективности (*non-inferiority*) [57]. Для таких сравнений авторы должны указать меру различия, исходя из целей исследования, цели и роли индексного теста применительно к действующим клиническим рекомендациям. Примерами являются относительная чувствительность (*relative sensitivity*), абсолютный прирост чувствительности и относительное диагностическое отношение шансов (*relative diagnostic odds ratio*) [58].

В приведённом выше примере авторы использовали статистику теста McNemar для оценки различий чувствительности и специфичности стереоскопической и стандартной цифровой маммографии у пациентов с повышенным риском развития рака молочной железы. Величина p сама по себе не является количественным выражением относительной точности двух исследованных тестов. На значение p , как правило, влияют величина эффекта (различие между тестами) и размер выборки. В этом примере авторы могли рассчитать относительную или абсолютную разницу в чувствительности и специфичности, включая 95% доверительный интервал с учётом парного (связанного) характера данных.

Пункт 15. Действия в отношении сомнительных результатов индексного или референсного тестов

Пример

«Сомнительные результаты считали ложноположительными или ложноотрицательными и включали в окончательный анализ. Например, сомнительный результат у пациента с аппендицитом считался отрицательным» [59].

Пояснение

Сомнительные результаты — это те, которые не являются ни положительными, ни отрицательными. Такие результаты могут быть получены при выполнении как индексного, так и референсного тестов, и являются проблемой при оценке их эффективности [60–63]. Частота сомнительных результатов варьирует от теста к тесту, в некоторых случаях доля таких результатов может достигать 40% [62].

Причин этому множество [62, 63]. Тест может быть неудачным по техническим причинам или вследствие недостатков образца/пробы (например, отсутствие клеток в биоптате, полученном при пункционной биопсии опухоли) [43, 64, 65]. В некоторых случаях результаты теста не рассматриваются как положительные или отрицательные, как в случае вентиляционно-перфузионного сканирования лёгких при подозрении на лёгочную эмболию, когда результаты классифицируют по трём категориям — нормальные, высоковероятные и неопределённые [66].

Частота сомнительных результатов — важный показатель выполнимости теста, который обычно ограничивает его клиническую ценность, поэтому авторам следует сообщать о таких результатах с указанием причин их возникновения, а также о безуспешном завершении процедуры тестирования. Это касается как индексного, так и референсного тестов.

Игнорирование сомнительных результатов может привести к систематическим ошибкам в оценке точности теста, если только речь идёт не о случайных ошибках. Решение о том, как поступать с такими результатами, может определяться клинической практикой.

Существуют несколько способов обработки сомнительных результатов теста при анализе точности и эффективности теста [63]. Их можно полностью игнорировать, о них можно сообщать, но не учитывать или не рассматривать как отдельную категорию результатов тестирования. Последний вариант особенно полезен, если сомнительные результаты возникают чаще, например, у лиц без целевого состояния, чем у тех, у кого целевое состояние обнаружено. Такие результаты могут классифицировать как ложноположительные или ложноотрицательные в зависимости от результатов референсного теста («наихудший сценарий», *worst-case scenario*) или как истинно положительные и истинно отрицательные («наилучший сценарий», *best-case scenario*).

В примере выше авторы явно выбрали консервативный подход, рассматривая все сомнительные результаты индексного теста как ложноотрицательные (для тех, у кого есть целевое состояние) или ложноположительные (для всех других), — стратегия, которую иногда называют «наихудший сценарий».

Пункт 16. Действия в отношении отсутствующих (неполных) данных индексного и референсного тестов

Пример

«По одной артерии отсутствовали результаты измерения фракционного резерва кровотока, по двум артериям — все данные КТ. Эти артерии исключали из анализа. В качестве альтернативы выполняли замену отсутствующих данных по принципу «наихудшего сценария» (*worst-case imputation*) [67].

Пояснение

Отсутствующие данные — частое явление в любых биомедицинских исследованиях. В диагностических исследованиях такие случаи могут иметь место как для индексного, так и референсного тестов. Есть несколько способов справиться с этой проблемой при анализе данных [68]. Многие исследователи исключают из анализа пациентов без результатов диагностического теста (стратегия анализа «завершённых» или «доступных» случаев). Это может приводить к снижению точности и систематическим ошибкам, особенно если отсутствие результатов индексного или референсного тестов связано с целевым (изучаемым) состоянием.

Участники с отсутствующими результатами теста могут быть включены в анализ, если осуществляется подстановка данных [68–70]. Другой вариант — оценить влияние отсутствующих результатов тестирования на показатели точности с учётом различных сценариев. Для индексного теста, например, «наихудшим сценарием» будет, если все отсутствующие результаты будут считаться ложноположительными или ложноотрицательными в зависимости от результатов референсного теста, а «наилучшим сценарием» — истинно положительными или истинно отрицательными.

В приведённом выше примере авторы сообщили число случаев с отсутствующими данными индексного теста и указали способ их обработки — исключение из анализа согласно «наихудшему» сценарию.

Пункт 17. Анализ вариабельности диагностической точности с дифференциацией запланированного и установленного после получения данных результатов разведочного анализа

Пример

«Чтобы оценить эффективность показателей анализа мочи или их изменение в течение первых 24 часов с целью отличить транзиторное острое повреждение почек от персистирующего, мы построили ROC-кривые для доли истинно положительных против доли ложноположительных результатов, руководствуясь прогностическим правилом для классификации пациентов как больных персистирующим острым повреждением почек. Аналогичную стратегию использовали для оценки эффективности показателей и их изменений во времени в двух предварительно определённых подгруппах пациентов. В первой группе пациенты не получали лечения диуретиками, во второй — не имели признаков сепсиса» [71].

Пояснение

Относительная доля ложноположительных или ложноотрицательных результатов диагностического теста может варьировать в зависимости от характеристик пациента, квалификации исследователей-аналитиков, условий проведения и результатов предыдущих тестов [2, 3]. Как следствие, исследователи могут изучать источники вариабельности точности тестов, оценивая различия полученных результатов между подгруппами пациентов, исследователей или участвующих учреждений.

Апостериорный анализ, который выполняется после просмотра данных, сопряжён с высоким риском ложных результатов. Как правило, такие результаты не подтверждаются последующими исследованиями. Анализ, предварительно описанный в протоколе исследования до сбора данных, вызывает больше доверия [72].

В примере выше авторы сообщили, что точность показателей анализа мочи оценивали в двух заранее отмеченных подгруппах пациентов.

Пункт 18. *Запланированный размер выборки и его определение*

Пример

«Набор в исследование проводился исходя из предположения, что распространённость аденом размером 6 мм и более в когорте скрининга составит 12%, а точечная оценка чувствительности для этих поражений — 80%. Мы планировали набрать около 600 участников, чтобы добиться предельной погрешности выборки для показателя чувствительности примерно в 8 процентных пунктов. Такой объём выборки также позволял с 90%-ной мощностью обнаружить различия в чувствительности между компьютерной томографической колонографией и оптической колоноскопией, которые могут составлять 18 процентных пунктов и более [73].

Пояснение

Расчёт размера выборки на этапе разработки диагностического исследования может гарантировать достижение достаточной точности. При расчёте размера выборки учитываются конкретные цели исследования и выдвигаемые гипотезы.

Читателям следует сообщать о том, как был определён размер выборки; соответствуют ли сделанные в расчётах допущения научным и клиническим предпосылкам, а также целям исследования; удалось ли авторам набрать запланированное число участников. Методы расчёта размера выборки широко доступны [74–76], но такие расчёты не всегда выполняют или приводят в отчётах диагностических исследований [77, 78].

Размер выборки во многих диагностических исследованиях небольшой. Систематический обзор исследований, опубликованных в 8 ведущих журналах в 2002 г., показал, что медиана размера выборки составляет 118 участников (межквартильный размах от 71 до 350 человек) [77]. Оценки диагностических характеристик тестов

в небольших исследованиях, как правило, неточны, с широкими доверительными интервалами.

В приведённом выше примере авторы подробно рассказали о желаемом уровне точности при ожидаемой чувствительности 80%.

Результаты

Пункт 19. *Формирование выборки исследования*

Пример

«В период с 1 июня 2008 г. по 30 июня 2011 г. оценили 360 пациентов на предмет соответствия первоначальным критериям отбора и пригласили к участию в исследовании. Схема отображает поток пациентов в ходе исследования и первичный исход — развитие прогрессирующей колоректальной неоплазии. Отметим пациентов, исключённых (с указанием причин) или выбывших из исследования. В общей сложности исследование завершили 229 (64%) участников [79] (рис. 1).

Пояснение

Оценки диагностической точности могут быть подвержены систематическим смещениям в том случае, если не все отобранные участники проходят индексный и референсный тесты [80–86] или некоторые из участников проходят другой референсный тест [70]. Неполные данные по референсному тесту наблюдаются в 26% диагностических исследованиях, особенно часто в случаях, где референсный тест — инвазивная процедура [84].

Авторам предлагается приводить в своих отчётах схемы (поточные диаграммы), отображая таким образом последовательность формирования выборки исследования, чтобы читатели могли судить о возможности систематических ошибок. Эта же схема позволит наглядно проиллюстрировать основную структуру исследования. Ниже представлен типичный пример такой схемы (рис. 2).

Представляя точное количество участников для каждого этапа исследования, включая количество истинно положительных, ложноположительных, истинно отрицательных и ложноотрицательных результатов индексного теста, схема исследования также помогает определить правильный знаменатель для расчёта пропорций, таких как чувствительность и специфичность. Помимо этого, диаграмма должна содержать сведения о количестве скринированных участников (*assessed for eligibility*), количестве лиц, которые не прошли индексный и/или референсный тесты с указанием причин. Эта информация поможет читателям оценить риск систематических ошибок, осуществимость стратегии тестирования и применимость результатов исследования.

В примере выше авторы очень кратко описали поток участников и привели схему исследования в виде диаграммы, где отображено количество участников и соответствующие результаты тестирования, полученные

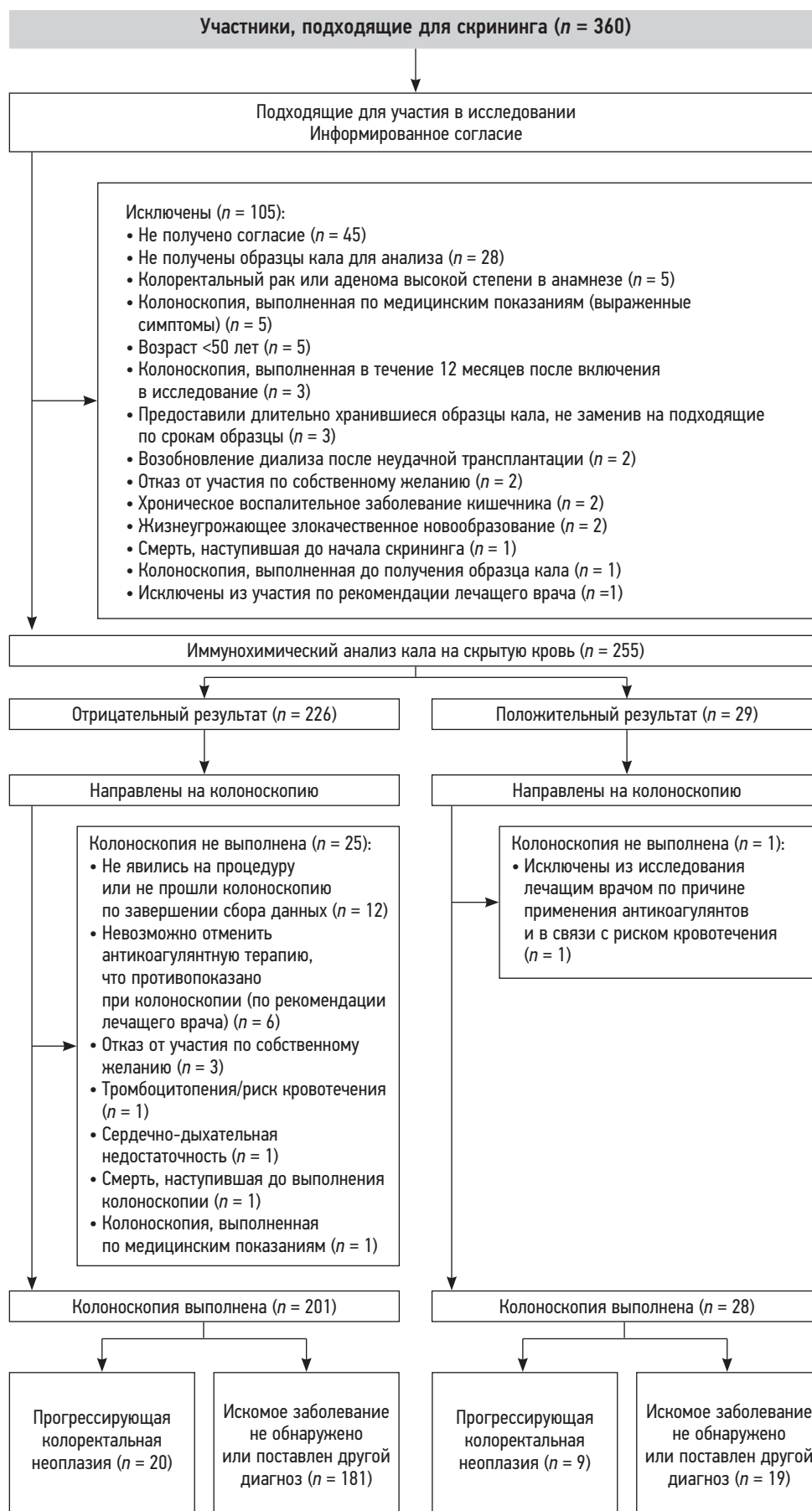


Рис. 1. Пример схемы исследования, в котором оценивалась точность иммунохимического анализа кала для диагностики прогрессирующей колоректальной неоплазии (адаптировано из работы М. Collins и соавт. [79]; публикуется с разрешения).

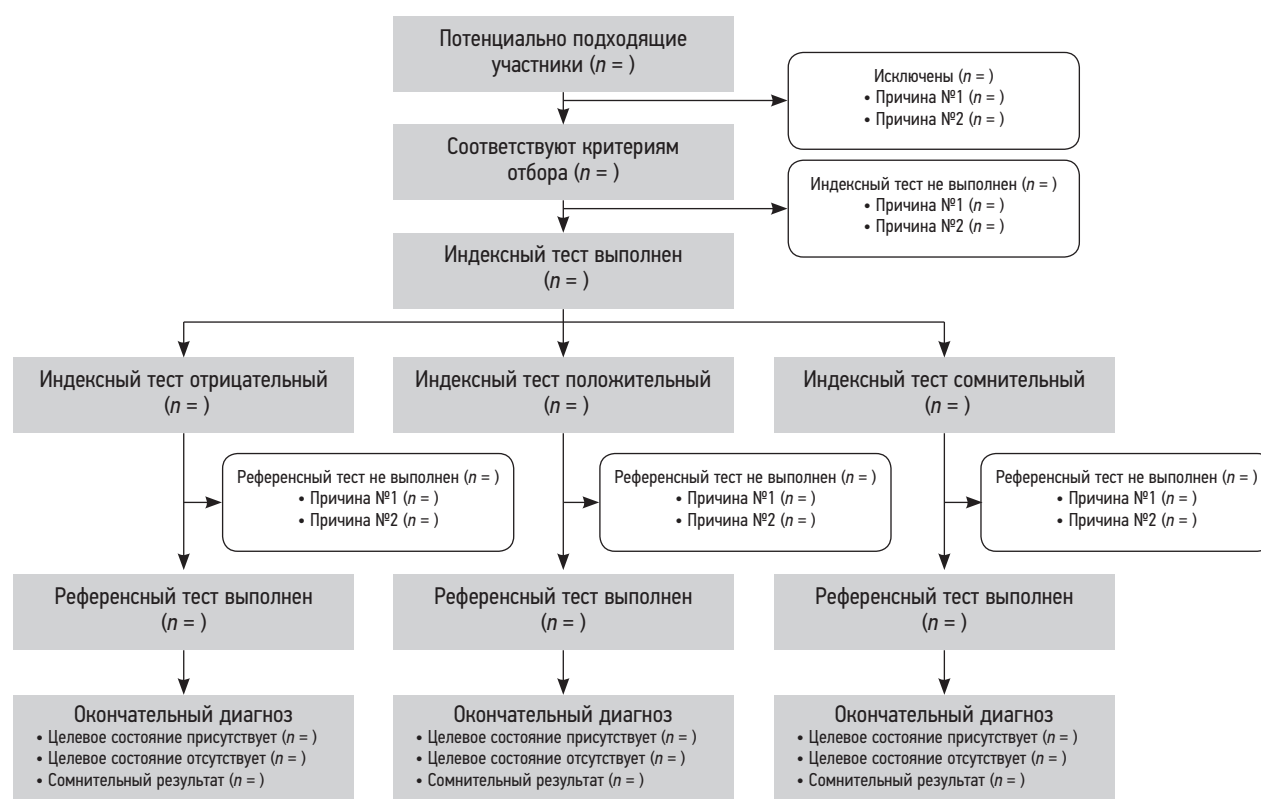


Рис. 2. STARD 2015: поточная диаграмма.

на каждом этапе исследования, с указанием подробных причин исключения участников (см. рис. 1).

Пункт 20. Характеристика участников исследования (демографические и клинические данные)

Пример

«Медианный возраст участников составлял 60 лет (диапазон 18–91), 209 участников (54,7%) были женского пола. Наиболее частые жалобы — боль в животе, затем ректальное кровотечение и диарея, реже отмечались лихорадка и потеря веса. При объективном обследовании пальпация вызывала боль в животе почти у половины пациентов, но пальпируемое новообразование в брюшной полости или прямой кишке обнаружено только у 13 из них (Таблица X)» [87] (табл. 3).

Пояснение

Диагностическая точность теста может зависеть от демографических и клинических характеристик популяции, в которой он применяется [2, 3, 88–92]. Различия по этим характеристикам могут отражать вариативность степени или тяжести заболевания, что влияет на чувствительность теста, или в альтернативных основных заболевания состояниях могут приводить к ложноположительным результатам, влияющим на специфичность теста [85].

Адекватное описание демографических и клинических характеристик участников исследования позволяет читателю судить, может ли исследование адекватно ответить на поставленный исследовательский вопрос,

и применимы ли результаты исследования к клиническим задачам читателя.

В примере выше авторы представили демографические и клинические данные участников исследования в отдельной таблице. Как правило, это наиболее информативный способ представления основных характеристик участников (см. табл. 3).

Пункт 21а. Распределение пациентов с целевым состоянием по тяжести заболевания

Пункт 21б. Распределение пациентов без целевого состояния по альтернативным диагнозам

Пример

«Из 170 пациентов с ишемической болезнью сердца у 1 пациента обнаружено поражение левой главной коронарной артерии, у 53 — трёхсосудистое, у 64 — двухсосудистое, у 52 — однососудистое поражение коронарного русла. Средняя фракция выброса у пациентов составляла 64% (диапазон 37–83). У остальных 52 пациентов изменений коронарных артерий в результате ангиографии не обнаружено или они были незначительными» [93].

Пояснение

Большинство целевых состояний (объектов диагностического тестирования) не являются чем-то однозначным — присутствующими или отсутствующими. Многие заболевания проходят в своём развитии непрерывный путь от незначительных патологических изменений до клинически выраженных заболеваний. Чувствительность теста

Таблица 3. Пример исходных демографических и клинических характеристик участников в исследовании точности анализа кала с использованием теста Point-of-Care (диагностика по месту лечения) для диагностики органического заболевания кишечника (адаптировано из работы L. Kok и соавт. [87]; публикуется с разрешения)

Характеристики пациентов	n (%)
Географический регион проживания в Нидерландах	
• Центральный (Gelderse Vallei)	257 (66,6)
• Южный (Oostelijke Mijnstreek)	129 (33,4)
Медиана возраста (диапазон)	60 (18–91)
Женщины	211 (54,7)
Симптомы при включении	
• Ректальное кровотечение	141 (37,7)
• Боль в животе	267 (70,6)
• Медиана продолжительности боли в животе (диапазон)	150 сут (от 1 сут до 30 лет)
• Стойкая диарея	40 (16,9)
• Диарея	131 (37,2)
• Лихорадка	40 (11,0)
• Снижение веса	62 (17,1)
• Вздутие живота	195 (53,6)
• Запор	169 (46,6)
Физическое обследование	
• Боль при пальпации	117 (46,8)
• Пальпируемое образование в брюшной полости	12 (3,0)
• Пальпируемые фекальные массы	1 (0,3)

часто выше в тех исследованиях, в которых у большего числа пациентов отмечается более тяжёлое течение целевого состояния (*target condition*), поскольку его проще обнаружить посредством индексного теста [28, 85]. Тип, спектр и частота альтернативных диагнозов у пациентов без целевого состояния также могут влиять на точность теста. Как правило, чем лучше себя чувствуют пациенты без целевого состояния, тем реже индексный тест дает ложноположительные результаты [28].

Авторам рекомендуется включать в отчёт информацию о тяжести заболевания у пациентов с целевым состоянием и альтернативных диагнозов у больных без него, что позволит читателям сделать выводы о достоверности (*validity*) исследования относительно поставленного вопроса и применимости результатов исследования к собственным клиническим задачам.

В примере выше авторы исследовали точность тестов с физической нагрузкой для диагностики ишемической болезни сердца. Они сообщили о распределении пациентов по тяжести болезни, выраженной количеством поражённых коронарных артерий (чем их больше, тем более тяжёлую форму имеет заболевание). Чувствительность тестов была выше у пациентов с большим количеством поражённых сосудов: 39% при однососудистом, 58% при двухсосудистом, 77% при трёхсосудистом поражении коронарного русла [91].

Пункт 2.2. Временной интервал и любые медицинские вмешательства между выполнением индексного и референсного тестов

Пример

«Среднее время между артрометрическим исследованием и магнитно-резонансной томографией составило 38,2 суток (диапазон от 0 до 107 суток)» [94].

Пояснение

Исследования диагностической точности — это, по сути, одномоментные (поперечные, *cross-sectional*) исследования. В большинстве случаев нужно определить, насколько хорошо индексный тест классифицирует пациентов в сравнении с референсным тестом, когда оба теста проводятся у одних и тех же пациентов в одно и то же время [30]. Если один тест выполняется позже другого, целевое и альтернативные состояния пациентов могут изменяться — ухудшаться или улучшаться — вследствие естественного течения заболевания или клинических вмешательств, применяемых в период между двумя тестами. Такие изменения могут влиять на согласованность индексного и референсного тестов, что может привести к систематическим ошибкам оценок эффективности тестов.

Подобные ошибки могут быть более серьёзными, если тесты с положительными и отрицательными результатами или тесты у пациентов с высоким и низким

риском обнаружения целевого состояния систематически проводятся с разными интервалами во времени [1, 2].

Если исследователи рассматривают последующее наблюдение за пациентами в качестве референсного стандарта, необходимо указать продолжительность такого наблюдения.

В приведённом выше примере авторы указали среднее количество дней, а также диапазон значений времени между выполнением индексного и референсного тестов.

Пункт 23. *Таблицы сопряжённости (или распределение) результатов индексного и референсного тестов*

Пример

«В таблице X представлены результаты оценки усиления боли в животе при проезде через искусственные неровности в диагностике аппендицита» [95] (табл. 4).

Пояснение

Результаты исследований должны быть воспроизводимы и доступны для проверки другими учёными. Это относится к процедурам тестирования, проведения исследования и статистическому анализу.

Сопоставление результатов индексного и референсного тестов с помощью таблиц сопряжённости (*cross tabulation*) упрощает пересчёт показателей диагностической точности. Такое представление результатов позволяет определить долю участников с целевым состоянием в выборке исследования, что полезно, поскольку чувствительность и специфичность теста могут варьировать в зависимости от распространённости заболевания [32, 96]. Кросс-табулирование позволяет выполнять также альтернативные или дополнительные анализы (к примеру, метаанализ).

Такие таблицы должны включать абсолютные значения, а не только проценты, поскольку авторы нередко допускают ошибки при вычислении показателей чувствительности и специфичности.

В примере выше авторы представили таблицу сопряжённости, по которой можно легко определить число истинно положительных, ложноположительных, ложноотрицательных и истинно отрицательных результатов (см. табл. 4).

Таблица 4. Пример таблицы сопряжённости из исследования, в котором изучалась точность использования критерия «усиление боли при проезде через искусственные неровности» в диагностике острого аппендицита (адаптировано из работы Н. Ashdown и соавт. [95]; публикуется с разрешения)

Аппендицит			
Боль в животе при проезде через искусственную неровность	Положительный тест	Отрицательный тест	Всего
Усиливается	33	21	54
Не усиливается	1	9	10
Всего	34	30	64

Пункт 24. *Оценка диагностического показателя и её точность (например, 95% доверительный интервал)*

Пример

«У 46 пациентов в результате компьютерной томографии обнаружен фиброз лёгких. Чувствительность магнитно-резонансной томографии при выявлении этого же диагноза составила 89% (95% ДИ 77–96), специфичность — 91% (95% ДИ 76–98), положительная прогностическая значимость — 93% (95% ДИ 82–99), отрицательная — 86% (95% ДИ 70–95)» [97].

Пояснение

Диагностические исследования никогда не определяют «истинную» чувствительность и специфичность теста. В лучшем случае данные, собранные в ходе исследования, можно использовать для расчёта обоснованных оценок чувствительности и специфичности. Чем меньше участников исследования, тем менее точными (*precise*) будут эти оценки [98].

Наиболее часто используемым выражением неточности является сообщение не только об оценках, иногда называемых точечными оценками (*point estimates*), но и о 95% доверительных интервалах для этих оценок. Результаты исследований с неточными оценками диагностических показателей следует интерпретировать с осторожностью, поскольку за ними скрывается излишний оптимизм авторов [22].

В приведённом примере, где МРТ — индексный тест, а КТ — референсный, авторы указали точечные оценки и 95% доверительные интервалы для показателей чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости (*positive/negative predictive value*).

Пункт 25. *Любые нежелательные последствия выполнения индексного или референсного тестов*

Пример

«В результате проведения колоноскопии не было отмечено каких-либо серьёзных нежелательных последствий. У 4 пациентов (2%) отмечалось незначительное кровотечение в связи с эндоскопической полипэктомией. Другие незначительные осложнения описаны в приложении» [79].

Пояснение

Не все медицинские тесты одинаково безопасны, и в этом они не отличаются от многих других медицинских вмешательств [99, 100]. Процедура диагностики может привести к различным осложнениям, таким как перфорация при эндоскопии, рентгеноконтрастные реакции аллергического типа при КТ или клаустрофобия при МРТ.

Измерение и регистрация нежелательных явлений в диагностических исследованиях предоставят дополнительную информацию клиницистам, которые могут неохотно использовать их, если они вызывают серьезные или частые нежелательные явления. Фактическое применение индексного теста в клинической практике определяется не только его точностью, но и другими аспектами, включая его выполнимость и безопасность. Это также относится и к референсному тесту.

В представленном примере авторы различают «значительные» и «незначительные» нежелательные последствия проведения диагностического исследования и сообщают, как часто они возникают.

Обсуждение

Пункт 26. Ограничения исследования, включая источники потенциальных систематических ошибок, статистической неопределённости и ограниченной обобщаемости результатов

Пример

«Исследование было сопряжено с рядом ограничений. Во-первых, не всех пациентов, которые прошли процедуру КТ-колонографии (КТК), оценивали референсными методами. <...> Мы исключили из исследования 41 пациента, которые соответствовали критериям отбора, но не прошли референсные процедуры и имели отрицательные или умеренно положительные результаты КТК, что могло привести к слегка завышенным показателям чувствительности КТК (т.е. имела место систематическая ошибка верификации, *partial verification bias*). Во-вторых, в некоторых случаях (преимущественно у пациентов с отрицательными результатами) были большие интервалы времени между проведением КТК и референсного метода диагностики. <...> Во всяком случае, увеличенный интервал, предположительно, немного занижает чувствительность и отрицательную прогностическую значимость КТК при диагностике доброкачественных образований, поскольку «пропущенные» образования могли гипотетически развиваться или увеличиться в размере с момента выполнения КТК» [101].

Пояснение

Диагностические исследования подвержены риску систематических ошибок, как и другие клинические испытания и исследования. В результате авторы могут получать оценки точности, которые не отражают действительные характеристики теста в связи с ошибками и недостатками дизайна исследования или анализа

данных [1, 2]. Вследствие различий в дизайне, участниках и процедурах результаты одного конкретного диагностического исследования могут оказаться невозможными в других условиях, а их обобщаемость (*generalisability*) будет носить ограниченный характер [102].

В разделе «Обсуждение» авторы должны критически оценивать достоверность (*validity*) полученных данных, отмечать потенциальные ограничения и уточнять, по какой причине можно или нельзя распространить полученные результаты на другие условия. Поскольку систематические ошибки могут сводиться к переоценке или недооценке точности индексного теста, авторам следует обсудить направление возможного смещения вместе с его вероятной величиной. Затем читателей необходимо проинформировать о вероятности того, что ограничения исследования ставят под угрозу его результаты и выводы (см. пункт 27) [103].

Некоторые журналы прямо призывают авторов сообщать об ограничениях исследования, но многие не конкретизируют, какие элементы должны быть рассмотрены [104]. Для диагностических исследований мы настоятельно рекомендуем обсудить как минимум возможные источники систематических ошибок, неточность данных и вопросы, связанные с набором пациентов и условиями, в которых проводилось исследование.

В примере выше авторы определили два возможных источника систематических ошибок, характерных для диагностических исследований: (1) не все результаты теста верифицировали референсным методом диагностики (*partial verification bias*) и (2) между выполнением индексного и референсного тестов был временной интервал, в течение которого целевое состояние могло измениться. Авторы также обсудили величину потенциальных систематических ошибок и их направление, уточнив, могли ли они привести к переоценке или недооценке точности теста.

Пункт 27. Значение для практики, включая предполагаемое использование и клиническую роль индексного теста

Пример

«Оценка по шкале Уэллса <4 баллов в сочетании с отрицательным тестом на D-димер позволили исключить развитие лёгочной тромбоэмболии у 4–5 пациентов из 10 с частотой ошибок менее 2%, что считается безопасным, согласно большинству опубликованных рекомендаций. Такая стратегия позволяет врачам первичного звена здравоохранения безопасно исключать лёгочную тромбоэмболию у значительного числа пациентов с подозрением на наличие такого заболевания, тем самым уменьшая затраты и нагрузку на пациента (например, снижая риск развития контрастиндуцированной нефропатии, ассоциированной с мультиспиральной компьютерной томографией), связанные с ненужным

направлением в учреждения специализированной медицинской помощи» [25].

Пояснение

Для того чтобы результаты исследования были актуальными для практики, авторам диагностических исследований следует подробно описать последствия своих выводов, принимая во внимание предполагаемое использование (цель тестирования) и клиническую роль теста (место теста в существующих клинических протоколах ведения больных).

Тест может быть предложен для диагностики, определения предрасположенности, скрининга, стратификации риска, определения стадии заболевания, предсказания (*prediction*), прогнозирования (*prognosis*), выбора лечения, мониторинга, надзора или других целей. Клиническая роль теста (предварительный тест, дополнительный тест, замещающий тест) отражает его положение по отношению к другим тестам, выполняемым с аналогичной целью и в аналогичных условиях [19, 105]. Предполагаемое использование и клиническая роль индексного теста должны быть описаны в вступном разделе статьи (см. Пункт 3).

Предполагаемое использование и роль теста будут определять желаемую величину показателей диагностической точности. Например, для исключения заболевания с помощью недорогого предварительного теста (*triage test*) требуется высокая чувствительность, и вместе с тем допустима неидеальная специфичность. Если же тест предназначен для подтверждения заболевания, специфичность может стать гораздо более важной характеристикой теста [106].

В разделе «Обсуждение» авторы должны уточнить, соответствуют или нет полученные оценки точности теста целям исследования.

В приведённом выше примере авторы пришли к выводу, что оценка вероятности развития лёгочной тромбоэмболии, составляющая <4 баллов по шкале Уэллса, в сочетании отрицательным результатом теста на D-димер, выполненного у постели больного, позволяли исключить лёгочную тромбоэмболию у большинства пациентов, которые обращались за первичной медицинской помощью.

Дополнительная информация

Пункт 28. *Регистрационный номер исследования и наименование регистра*

Пример

«Исследование зарегистрировано на <http://www.clinicaltrials.org> (NCT00916864)» [107].

Пояснение

Регистрация протоколов исследований до их начала в регистре клинических испытаний, например на ClinicalTrials.gov или в одном из первичных регистров Всемирной организации здравоохранения, позволяет без труда идентифицировать в базе данных то или иное

исследование [108–112]. Это даёт много преимуществ, в том числе позволяет избежать необоснованного частичного или полного повторения исследований, а также позволит коллегам и потенциальным участникам связаться с координаторами исследования.

Дополнительные преимущества регистрации исследований — проспективное определение целей исследования, показателей исхода, критериев отбора и данных, которые необходимо собрать, что позволит редакторам, рецензентам и читателям идентифицировать отклонения в финальном отчёте исследования. Регистрация испытаний, кроме того, позволяет идентифицировать исследования, которые были завершены, но ещё не опубликованы.

Многие журналы требуют регистрации клинических испытаний. Доля регистрируемых диагностических исследований непрерывно растёт, хотя и остаётся небольшой. По результатам недавней оценки, из 351 диагностического исследования, опубликованного в журналах с высоким импакт-фактором в 2012 году, только 15% были предварительно зарегистрированы [113].

Включение регистрационного номера в отчёт об исследовании облегчает его поиск в соответствующем регистре. Более того, регистрацию исследования до начала его проведения можно считать признаком его качества.

В представленном выше примере авторы сообщили, что исследование было зарегистрировано в регистре ClinicalTrials.gov с указанием регистрационного номера, чтобы можно было легко найти соответствующую запись.

Пункт 29. *Доступ к полному протоколу исследования*

Пример

«Более подробная информация о дизайне и обосновании исследования OPTIMAP была опубликована ранее [ссылка на протокол исследования]» [114].

Пояснение

Полные протоколы исследования обычно включают дополнительную методологическую информацию, которая не представлена в окончательном отчёте из-за ограничений по количеству публикуемых слов или по причине того, что эти данные уже были опубликованы в других источниках. Такая информация может быть полезна для тех, кто хочет в полной мере оценить достоверность исследования, воспроизвести или применить на практике процедуры тестирования.

Всё большее число авторов публикуют первоначальный протокол исследования, часто до момента включения в исследование первого участника. Протоколы зачастую публикуют в научных журналах, на веб-сайтах медицинских учреждений или спонсоров, или в качестве дополнительных материалов на веб-сайте журнала, в котором будет опубликован отчёт об исследовании.

Если протокол опубликован или размещён онлайн, авторы должны предоставить соответствующую

библиографическую ссылку или ссылку на электронный документ. Если протокол исследования не был опубликован, авторы должны указать, у кого его можно получить [115].

В примере выше авторы привели библиографическую ссылку на полную версию протокола, который был опубликован ранее.

Пункт 30. *Источники финансирования, другие виды поддержки и роль спонсоров исследования*

Пример

«Финансирование приобретения дополнительных диагностических реагентов и оборудования, необходимых для исследования, предоставлено компанией Gen-Probe. Спонсоры не принимали участия в иницировании или разработке исследования, сборе образцов, анализе и интерпретации данных, написании статьи и её представлении к печати. Исследование и исследователи были независимыми от спонсоров, компании Gen-Probe» [116].

Пояснение

Известно, что спонсирование исследования фармацевтической компанией связано с получением результатов, благоприятствующих интересам этого спонсора [117]. К сожалению, информация о спонсорах зачастую не раскрывается в научных статьях, что затрудняет оценку связанных с этим потенциальных систематических ошибок. Спонсорство может заключаться в прямом финансировании исследования или в предоставлении

основных материалов для его проведения, в том числе устройства для тестирования.

Роль спонсоров, включая степень их участия в исследовании, варьирует. Спонсор может, например, участвовать в разработке и проведении исследования, а также анализе данных, составлении отчётов и принятии решения о публикации. Авторам рекомендуется чётко указывать источники финансирования, а также роль спонсоров в исследовании, поскольку такая прозрачность помогает читателям оценить уровень независимости исследователей.

В приведённом выше примере авторы сообщили о том, в какой мере была оказана спонсорская поддержка, а также о своей независимости на каждом этапе исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. J.F. Cohen, D.A. Korevaar внесли равный вклад в написание этой статьи и в одинаковой мере являются первыми авторами; J.F. Cohen, D.A. Korevaar, P.M.M. Bossuyt — написание черновика рукописи; D.G. Altman, D.E. Bruns, C.A. Gatsonis, L. Hooft, L. Irwig, D. Levine, J.B. Reitsma, H.C.W. de Vet — критический пересмотр и редактирование рукописи.

Благодарности. Авторы благодарят инициативную группу STARD за помощь в определении ключевых пунктов для отчётов о диагностических исследованиях.

Заявление о доступе к данным. Дополнительные данные не предоставлены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Whiting P.F., Rutjes A.W., Reitsma J.B., et al. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review // *Ann Intern Med.* 2004. Vol. 140, N 3. P. 189–202. doi: 10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00010
- Whiting P.F., Rutjes A.W., Westwood M.E., et al. A systematic review classifies sources of bias and variation in diagnostic test accuracy studies // *J Clin Epidemiol.* 2013. Vol. 66, N 10. P. 1093–1104. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.05.014
- Whiting P.F., Rutjes A.W., Westwood M.E., et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies // *Ann Intern Med.* 2011. Vol. 155, N 8. P. 529–536. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
- Korevaar D.A., van Enst W.A., Spijker R., et al. Reporting quality of diagnostic accuracy studies: a systematic review and meta-analysis of investigations on adherence to STARD // *Evid Based Med.* 2014. Vol. 19, N 2. P. 47–54. doi: 10.1136/eb-2013-101637
- Korevaar D.A., Wang J., van Enst W.A., et al. Reporting diagnostic accuracy studies: some improvements after 10 years of STARD // *Radiology.* 2015. Vol. 274, N 3. P. 781–789. doi: 10.1148/radiol.14141160
- Lijmer J.G., Mol B.W., Heisterkamp S., et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests // *JAMA.* 1999. Vol. 282, N 11. P. 1061–1066. doi: 10.1001/jama.282.11.1061
- Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E., et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative // *Clin Chem.* 2003. Vol. 49, N 1. P. 1–6. doi: 10.1373/49.1.1
- Begg C., Cho M., Eastwood S., et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement // *JAMA.* 1996. Vol. 276, N 8. P. 637–639. doi: 10.1001/jama.276.8.637
- Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials // *BMJ.* 2010. Vol. 340, N 1. P. 332. doi: 10.1136/bmj.c332
- Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E., et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies // *BMJ.* 2015. Vol. 351. P. h5527. doi: 10.1136/bmj.h5527
- Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E., et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration // *Ann Intern Med.* 2003. Vol. 138, N 1. P. W1–12. doi: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00012-w1
- Regge D., Laudi C., Galatola G., et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer // *JAMA.* 2009. Vol. 301, N 23. P. 2453–2461. doi: 10.1001/jama.2009.832
- Deville W.L., Bezemer P.D., Bouter L.M. Publications on diagnostic test evaluation in family medicine journals: an optimal search strategy // *J Clin Epidemiol.* 2000. Vol. 53, N 1. P. 65–69. doi: 10.1016/s0895-4356(99)00144-4

14. Korevaar D.A., Cohen J.F., Hooft L., et al. Literature survey of high-impact journals revealed reporting weaknesses in abstracts of diagnostic accuracy studies // *J Clin Epidemiol*. 2015. Vol. 68, N 6. P. 708–715. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.01.014
15. Korevaar D.A., Cohen J.F., de Ronde M.W., et al. Reporting weaknesses in conference abstracts of diagnostic accuracy studies in ophthalmology // *JAMA Ophthalmol*. 2015. Vol. 133, N 12. P. 1464–1467. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.3577
16. A proposal for more informative abstracts of clinical articles. Ad Hoc Working Group for Critical Appraisal of the Medical Literature // *Ann Intern Med*. 1987. Vol. 106, N 4. P. 598–604.
17. Stiell I.G., Greenberg G.H., Wells G.A., et al. Derivation of a decision rule for the use of radiography in acute knee injuries // *Ann Emerg Med*. 1995. Vol. 26, N 4. P. 405–413. doi: 10.1016/s0196-0644(95)70106-0
18. Horvath A.R., Lord S.J., StJohn A., et al. From biomarkers to medical tests: the changing landscape of test evaluation // *Clin Chim Acta*. 2014. Vol. 427. P. 49–57. doi: 10.1016/j.cca.2013.09.018
19. Bossuyt P.M., Irwig L., Craig J., et al. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways // *BMJ*. 2006. Vol. 332. P. 1089–1092. doi: 10.1136/bmj.332.7549.1089
20. Gieseke K.E., Roe M.H., MacKenzie T., et al. Evaluating the American Academy of Pediatrics diagnostic standard for *Streptococcus pyogenes* pharyngitis: backup culture versus repeat rapid antigen testing // *Pediatrics*. 2003. Vol. 111, N 6 Pt 1. P. e666–670. doi: 10.1542/peds.111.6.e666
21. Tanz R.R., Gerber M.A., Kabat W., et al. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis // *Pediatrics*. 2009. Vol. 123, N 2. P. 437–444. doi: 10.1542/peds.2008-0488
22. Ochodo E.A., de Haan M.C., Reitsma J.B., et al. Overinterpretation and misreporting of diagnostic accuracy studies: evidence of 'spin' // *Radiology*. 2013. Vol. 267, N 2. P. 581–588. doi: 10.1148/radiol.12120527
23. Freer P.E., Niell B., Rafferty E.A. Preoperative tomosynthesis-guided needle localization of mammographically and sonographically occult breast lesions // *Radiology*. 2015. Vol. 275, N 2. P. 377–383. doi: 10.1148/radiol.14140515
24. Sorensen H.T., Sabroe S., Olsen J. A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research // *Int J Epidemiol*. 1996. Vol. 25, N 2. P. 435–442. doi: 10.1093/ije/25.2.435
25. Geersing G.J., Erkens P.M., Lucassen W.A., et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study // *BMJ*. 2012. Vol. 345. P. e6564. doi: 10.1136/bmj.e6564
26. Bomers M.K., van Agtmael M.A., Luik H., et al. Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study // *BMJ*. 2012. Vol. 345. P. e7396. doi: 10.1136/bmj.e7396
27. Philbrick J.T., Horwitz R.I., Feinstein A.R. Methodologic problems of exercise testing for coronary artery disease: groups, analysis and bias // *Am J Cardiol*. 1980. Vol. 46, N 5. P. 807–812. doi: 10.1016/0002-9149(80)90432-4
28. Rutjes A.W., Reitsma J.B., Vandenbroucke J.P., et al. Case-control and two-gate designs in diagnostic accuracy studies // *Clin Chem*. 2005. Vol. 51, N 8. P. 1335–1341. doi: 10.1373/clinchem.2005.048595
29. Rutjes A.W., Reitsma J.B., Di Nisio M., et al. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies // *CMAJ*. 2006. Vol. 174, N 4. P. 469–476. doi: 10.1503/cmaj.050090
30. Kottner J.A., Muris J.W. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study // *J Clin Epidemiol*. 2003. Vol. 56, N 11. P. 1118–1128. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00206-3
31. Van der Schouw Y.T., Van Dijk R., Verbeek A.L. Problems in selecting the adequate patient population from existing data files for assessment studies of new diagnostic tests // *J Clin Epidemiol*. 1995. Vol. 48, N 3. P. 417–422. doi: 10.1016/0895-4356(94)00144-f
32. Leeflang M.M., Bossuyt P.M., Irwig L. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence: implications for evidence-based diagnosis // *J Clin Epidemiol*. 2009. Vol. 62, N 1. P. 5–12. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.04.007
33. Attia M., Zaoutis T., Eppes S., et al. Multivariate predictive models for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children // *Acad Emerg Med*. 1999. Vol. 6, N 1. P. 8–13. doi: 10.1111/j.1553-2712.1999.tb00087.x
34. Kottner J.A., Knipschild P.G., Sturmans F. Symptoms and selection bias: the influence of selection towards specialist care on the relationship between symptoms and diagnoses // *Theor Med*. 1989. Vol. 10, N 1. P. 67–81. doi: 10.1007/BF00625761
35. Kottner J.A., Leffers P. The influence of referral patterns on the characteristics of diagnostic tests // *J Clin Epidemiol*. 1992. Vol. 45, N 10. P. 1143–1154. doi: 10.1016/0895-4356(92)90155-g
36. Melbye H., Straume B. The spectrum of patients strongly influences the usefulness of diagnostic tests for pneumonia // *Scand J Prim Health Care*. 1993. Vol. 11, N 4. P. 241–246. doi: 10.3109/02813439308994838
37. Ezike E.N., Rongkavilit C., Fairfax M.R., et al. Effect of using 2 throat swabs vs 1 throat swab on detection of group A streptococcus by a rapid antigen detection test // *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005. Vol. 159, N 5. P. 486–490. doi: 10.1001/archpedi.159.5.486
38. Rosjo H., Kravdal G., Hoiseth A.D., et al. Troponin I measured by a high-sensitivity assay in patients with suspected reversible myocardial ischemia: data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study // *Clin Chem*. 2012. Vol. 58, N 11. P. 1565–1573. doi: 10.1373/clinchem.2012.190868
39. Irwig L., Bossuyt P., Glasziou P., et al. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable // *BMJ*. 2002. Vol. 324, N 7338. P. 669–671. doi: 10.1136/bmj.324.7338.669
40. Detrano R., Gianrossi R., Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research // *Prog Cardiovasc Dis*. 1989. Vol. 32, N 3. P. 173–206. doi: 10.1016/0033-0620(89)90025-x
41. Brealey S., Scally A.J. Bias in plain film reading performance studies // *Br J Radiol*. 2001. Vol. 74, N 880. P. 307–316. doi: 10.1259/bjr.74.880.740307
42. Elmore J.G., Wells C.K., Lee C.H., et al. Variability in radiologists' interpretations of mammograms // *N Engl J Med*. 1994. Vol. 331, N 22. P. 1493–1499. doi: 10.1056/NEJM199412013312206
43. Ronco G., Montanari G., Aimone V., et al. Estimating the sensitivity of cervical cytology: errors of interpretation and test limitations // *Cytopathology*. 1996. Vol. 7, N 3. P. 151–158. doi: 10.1046/j.1365-2303.1996.39382393.x
44. Cohen M.B., Rodgers R.P., Hales M.S., et al. Influence of training and experience in fine-needle aspiration biopsy of breast. Receiver

- operating characteristics curve analysis // *Arch Pathol Lab Med*. 1987. Vol. 111, N 6. P. 518–520.
45. Fox J.W., Cohen D.M., Marcon M.J., et al. Performance of rapid streptococcal antigen testing varies by personnel // *J Clin Microbiol*. 2006. Vol. 44, N 11. P. 3918–3922. doi: 10.1128/JCM.01399-06
46. Gandy M., Sharpe L., Perry K.N., et al. Assessing the efficacy of 2 screening measures for depression in people with epilepsy // *Neurology*. 2012. Vol. 79, N 4. P. 371–375. doi: 10.1212/WNL.0b013e318260cbfc
47. Stegeman I., de Wijkerslooth T.R., Stoop E.M., et al. Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy // *Gut*. 2014. Vol. 63, N 3. P. 466–471. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305013
48. Leeftang M.M., Moons K.G., Reitsma J.B., et al. Bias in sensitivity and specificity caused by data-driven selection of optimal cutoff values: mechanisms, magnitude, and solutions // *Clin Chem*. 2008. Vol. 54, N 4. P. 729–737. doi: 10.1373/clinchem.2007.096032
49. Ewald B. Post hoc choice of cut points introduced bias to diagnostic research // *J Clin Epidemiol*. 2006. Vol. 59, N 8. P. 798–801. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.11.025
50. Justice A.C., Covinsky K.E., Berlin J.A. Assessing the generalizability of prognostic information // *Ann Intern Med*. 1999. Vol. 130, N 6. P. 515–524. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00016
51. Harrell F.E., Lee K.L., Mark D.B. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors // *Stat Med*. 1996. Vol. 15, N 4. P. 361–387. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4
52. Hodgdon T., McInnes M.D., Schieda N., et al. Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate fat-poor renal angiomyolipoma from renal cell carcinoma on unenhanced CT images? // *Radiology*. 2015. Vol. 276, N 3. P. 787–796. doi: 10.1148/radiol.2015142215
53. Begg C.B. Biases in the assessment of diagnostic tests // *Stat Med*. 1987. Vol. 6, N 4. P. 411–423. doi: 10.1002/sim.4780060402
54. Doubilet P., Herman P.G. Interpretation of radiographs: effect of clinical history // *AJR Am J Roentgenol*. 1981. Vol. 137, N 5. P. 1055–1058. doi: 10.2214/ajr.137.5.1055
55. D'Orsi C.J., Getty D.J., Pickett R.M., et al. Stereoscopic digital mammography: improved specificity and reduced rate of recall in a prospective clinical trial // *Radiology*. 2013. Vol. 266, N 1. P. 81–88. doi: 10.1148/radiol.12120382
56. Knottnerus J.A., Buntinx F. The evidence base of clinical diagnosis: theory and methods of diagnostic research. 2nd edn. BMJ Books, 2008. 316 p.
57. Pepe M. Study design and hypothesis testing. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford, UK: Oxford University Press, 2003. P. 214–251.
58. Hayen A., Macaskill P., Irwig L., et al. Appropriate statistical methods are required to assess diagnostic tests for replacement, add-on, and triage // *J Clin Epidemiol*. 2010. Vol. 63, N 8. P. 883–891. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.08.024
59. Pena B.M., Mandl K.D., Kraus S.J., et al. Ultrasonography and limited computed tomography in the diagnosis and management of appendicitis in children // *JAMA*. 1999. Vol. 282, N 11. P. 1041–1046. doi: 10.1001/jama.282.11.1041
60. Simel D.L., Feussner J.R., DeLong E.R., et al. Intermediate, indeterminate, and uninterpretable diagnostic test results // *Med Decis Making*. 1987. Vol. 7, N 2. P. 107–114. doi: 10.1177/0272989X8700700208
61. Philbrick J.T., Horwitz R.I., Feinstein A.R., et al. The limited spectrum of patients studied in exercise test research. Analyzing the tip of the iceberg // *JAMA*. 1982. Vol. 248, N 19. P. 2467–2470.
62. Begg C.B., Greenes R.A., Iglewicz B. The influence of uninterpretability on the assessment of diagnostic tests // *J Chronic Dis*. 1986. Vol. 39, N 8. P. 575–584. doi: 10.1016/0021-9681(86)90182-7
63. Shinkins B., Thompson M., Mallett S., et al. Diagnostic accuracy studies: how to report and analyse inconclusive test results // *BMJ*. 2013. Vol. 346. P. f2778. doi: 10.1136/bmj.f2778
64. Pisano E.D., Fajardo L.L., Tsimikas J., et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: the Radiologic Diagnostic Oncology Group 5 Study. The RDOG5 investigators // *Cancer*. 1998. Vol. 82, N 4. P. 679–688. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980215)82:4<679::aid-cnrcr10>3.0.co;2-v
65. Giard R.W., Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of the medical literature // *Cancer*. 1992. Vol. 69, N 8. P. 2104–2110. doi: 10.1002/1097-0142(19920415)69:8<2104::aid-cnrcr2820690816>3.0.co;2-o
66. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) // *JAMA*. 1990. Vol. 263, N 20. P. 2753–2759. doi: 10.1001/jama.1990.03440200057023
67. Min J.K., Leipsic J., Pencina M.J., et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography // *JAMA*. 2012. Vol. 308, N 12. P. 1237–1245. doi: 10.1001/2012.jama.11274
68. Naaktgeboren C.A., de Groot J.A., Rutjes A.W., et al. Anticipating missing reference standard data when planning diagnostic accuracy studies // *BMJ*. 2016. Vol. 352. P. i402. doi: 10.1136/bmj.i402
69. Van der Heijden G.J., Donders A.R., Stijnen T., et al. Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method in multivariable diagnostic research: a clinical example // *J Clin Epidemiol*. 2006. Vol. 59, N 10. P. 1102–1109. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.01.015
70. de Groot J.A., Bossuyt P.M., Reitsma J.B., et al. Verification problems in diagnostic accuracy studies: consequences and solutions // *BMJ*. 2011. Vol. 343. P. d4770. doi: 10.1136/bmj.d4770
71. Pons B., Lautrette A., Oziel J., et al. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study // *Crit Care*. 2013. Vol. 17, N 2. P. R56. doi: 10.1186/cc12582
72. Sun X., Ioannidis J.P., Agoritsas T., et al. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature // *JAMA*. 2014. Vol. 311, N 4. P. 405–411. doi: 10.1001/jama.2013.285063
73. Zalis M.E., Blake M.A., Cai W., et al. Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation // *Ann Intern Med*. 2012. Vol. 156, N 10. P. 692–702. doi: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00005
74. Flahault A., Cadilhac M., Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies // *J Clin Epidemiol*. 2005. Vol. 58, N 8. P. 859–862. doi: 10.1016/j.jclinepi.2004.12.009
75. Pepe M.S. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford, New York: Oxford University Press, 2003.

76. Vach W., Gerke O., Hoiland-Carlsen P.F. Three principles to define the success of a diagnostic study could be identified // *J Clin Epidemiol.* 2012. Vol. 65, N 3. P. 293–300. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.07.004
77. Bachmann L.M., Puhan M.A., ter Riet G., et al. Sample sizes of studies on diagnostic accuracy: literature survey // *BMJ.* 2006. Vol. 332, N 4550. P. 1127–1129. doi: 10.1136/bmj.38793.637789.2F
78. Bochmann F., Johnson Z., Azuara-Blanco A. Sample size in studies on diagnostic accuracy in ophthalmology: a literature survey // *Br J Ophthalmol.* 2007. Vol. 91, N 7. P. 898–900. doi: 10.1136/bjo.2006.113290
79. Collins M.G., Teo E., Cole S.R., et al. Screening for colorectal cancer and advanced colorectal neoplasia in kidney transplant recipients: cross sectional prevalence and diagnostic accuracy study of faecal immunochemical testing for haemoglobin and colonoscopy // *BMJ.* 2012. Vol. 345. P. e4657. doi: 10.1136/bmj.e4657
80. Cecil M.P., Kosinski A.S., Jones M.T., et al. The importance of work-up (verification) bias correction in assessing the accuracy of SPECT thallium-201 testing for the diagnosis of coronary artery disease // *J Clin Epidemiol.* 1996. Vol. 49, N 7. P. 735–742. doi: 10.1016/0895-4356(96)00014-5
81. Choi B.C. Sensitivity and specificity of a single diagnostic test in the presence of work-up bias // *J Clin Epidemiol.* 1992. Vol. 45, N 6. P. 581–586. doi: 10.1016/0895-4356(92)90129-b
82. Diamond G.A. Off Bayes: effect of verification bias on posterior probabilities calculated using Bayes' theorem // *Med Decis Making.* 1992. Vol. 12, N 1. P. 22–31. doi: 10.1177/0272989X9201200105
83. Diamond G.A., Rozanski A., Forrester J.S., et al. A model for assessing the sensitivity and specificity of tests subject to selection bias. Application to exercise radionuclide ventriculography for diagnosis of coronary artery disease // *J Chronic Dis.* 1986. Vol. 39, N 5. P. 343–355. doi: 10.1016/0021-9681(86)90119-0
84. Greenes R.A., Begg C.B. Assessment of diagnostic technologies. Methodology for unbiased estimation from samples of selectively verified patients // *Invest Radiol.* 1985. Vol. 20, N 7. P. 751–756.
85. Ransohoff D.F., Feinstein A.R. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests // *N Engl J Med.* 1978. Vol. 299, N 17. P. 926–930. doi: 10.1056/NEJM197810262991705
86. Zhou X.H. Effect of verification bias on positive and negative predictive values // *Stat Med.* 1994. Vol. 13, N 17. P. 1737–1745. doi: 10.1002/sim.4780131705
87. Kok L., Elias S.G., Witteman B.J., et al. Diagnostic accuracy of point-of-care fecal calprotectin and immunochemical occult blood tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) study // *Clin Chem.* 2012. Vol. 58, N 6. P. 989–998. doi: 10.1373/clinchem.2011.177980
88. Harris J.M. The hazards of bedside Bayes // *JAMA.* 1981. Vol. 246, N 22. P. 2602–2605.
89. Hlatky M.A., Pryor D.B., Harrell F.E., et al. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariable analysis // *Am J Med.* 1984. Vol. 77, N 1. P. 64–71. doi: 10.1016/0002-9343(84)90437-6
90. Lachs M.S., Nachamkin I., Edelstein P.H., et al. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests: lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection // *Ann Intern Med.* 1992. Vol. 117, N 2. P. 135–140. doi: 10.7326/0003-4819-117-2-135
91. Moons K.G., van Es G.A., Deckers J.W., et al. Limitations of sensitivity, specificity, likelihood ratio, and bayes' theorem in assessing diagnostic probabilities: a clinical example // *Epidemiology.* 1997. Vol. 8, N 1. P. 12–17. doi: 10.1097/00001648-199701000-00002
92. O'Connor P.W., Tansay C.M., Detsky A.S., et al. The effect of spectrum bias on the utility of magnetic resonance imaging and evoked potentials in the diagnosis of suspected multiple sclerosis // *Neurology.* 1996. Vol. 47, N 1. P. 140–144. doi: 10.1212/wnl.47.1.140
93. Deckers J.W., Rensing B.J., Tijssen J.G., et al. A comparison of methods of analysing exercise tests for diagnosis of coronary artery disease // *Br Heart J.* 1989. Vol. 62, N 6. P. 438–444. doi: 10.1136/hrt.62.6.438
94. Naraghi A.M., Gupta S., Jacks L.M., et al. Anterior cruciate ligament reconstruction: MR imaging signs of anterior knee laxity in the presence of an intact graft // *Radiology.* 2012. Vol. 263, N 3. P. 802–810. doi: 10.1148/radiol.12110779
95. Ashdown H.F., D'Souza N., Karim D., et al. Pain over speed bumps in diagnosis of acute appendicitis: diagnostic accuracy study // *BMJ.* 2012. Vol. 345, N 1. P. e8012. doi: 10.1136/bmj.e8012
96. Leeflang M.M., Rutjes A.W., Reitsma J.B., et al. Variation of a test's sensitivity and specificity with disease prevalence // *CMAJ.* 2013. Vol. 185, N 11. P. E537–544. doi: 10.1503/cmaj.121286
97. Rajaram S., Swift A.J., Capener D., et al. Lung morphology assessment with balanced steady-state free precession MR imaging compared with CT // *Radiology.* 2012. Vol. 263, N 2. P. 569–577. doi: 10.1148/radiol.12110990
98. Lang T.A., Secic M. Generalizing from a sample to a population: reporting estimates and confidence intervals. Philadelphia: American College of Physicians; 1997.
99. Ioannidis J.P., Evans S.J., Gotzsche P.C., et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement // *Ann Intern Med.* 2004. Vol. 141, N 10. P. 781–788. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009
100. Ioannidis J.P., Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas // *JAMA.* 2001. Vol. 285, N 4. P. 437–443. doi: 10.1001/jama.285.4.437
101. Park S.H., Lee J.H., Lee S.S., et al. CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosing colorectal cancer // *Gut.* 2012. Vol. 61, N 12. P. 1716–1722. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301135
102. Irwig L.M., Bossuyt P.M., Glasziou P.P., et al. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy will travel. In: Knottnerus JA, ed. The evidence base of clinical diagnosis. London: BMJ Publishing Group, 2002. P. 95–116. doi: 10.1002/9781444300574.ch6
103. Ter Riet G., Chesley P., Gross A.G., et al. All that glitters isn't gold: a survey on acknowledgment of limitations in biomedical studies // *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8, N 11. P. e73623. doi: 10.1371/journal.pone.0073623
104. Ioannidis J.P. Limitations are not properly acknowledged in the scientific literature // *J Clin Epidemiol.* 2007. Vol. 60, N 4. P. 324–329. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.09.011
105. Lord S.J., Irwig L., Simes R.J. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? // *Ann Intern Med.* 2006. Vol. 144, N 11. P. 850–855. doi: 10.7326/0003-4819-144-11-200606060-00011
106. Pewsner D., Battaglia M., Minder C., et al. Ruling a diagnosis in or out with 'SpIn' and 'SnNOut': a note of caution // *BMJ.* 2004. Vol. 329, N 7459. P. 209–213. doi: 10.1136/bmj.329.7459.209
107. Foerch C., Niessner M., Back T., et al. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral

hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke // *Clin Chem*. 2012. Vol. 58, N 1. P. 237–245. doi: 10.1373/clinchem.2011.172676

108. Altman D.G. The time has come to register diagnostic and prognostic research // *Clin Chem*. 2014. Vol. 60, N 4. P. 580–582. doi: 10.1373/clinchem.2013.220335

109. Hooft L., Bossuyt P.M. Prospective registration of marker evaluation studies: time to act // *Clin Chem*. 2011. Vol. 57, N 12. P. 1684–1686. doi: 10.1373/clinchem.2011.176230

110. Rifai N., Altman D.G., Bossuyt P.M. Reporting bias in diagnostic and prognostic studies: time for action // *Clin Chem*. 2008. Vol. 54, N 7. P. 1101–1103. doi: 10.1373/clinchem.2008.108993

111. Korevaar D.A., Ochodo E.A., Bossuyt P.M., et al. Publication and reporting of test accuracy studies registered in ClinicalTrials.gov // *Clin Chem*. 2014. Vol. 60, N 4. P. 651–659. doi: 10.1373/clinchem.2013.218149

112. Rifai N., Bossuyt P.M., Ioannidis J.P., et al. Registering diagnostic and prognostic trials of tests: is it the right thing to do? // *Clin Chem*. 2014. Vol. 60, N 9. P. 1146–1152. doi: 10.1373/clinchem.2014.226100

113. Korevaar D.A., Bossuyt P.M., Hooft L. Infrequent and incomplete registration of test accuracy studies: analysis of recent study reports // *BMJ Open*. 2014. Vol. 4, N 1. P. e004596. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004596

114. Leeuwenburgh M.M., Wiarda B.M., Wiezer M.J., et al. Comparison of imaging strategies with conditional contrast-enhanced CT and unenhanced MR imaging in patients suspected of having appendicitis: a multicenter diagnostic performance study // *Radiology*. 2013. Vol. 268, N 1. P. 135–143. doi: 10.1148/radiol.13121753

115. Chan A.W., Song F., Vickers A., et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research // *Lancet*. 2014. Vol. 383, N 9913. P. 257–266. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62296-5

116. Stewart C.M., Schoeman S.A., Booth R.A., et al. Assessment of self taken swabs versus clinician taken swab cultures for diagnosing gonorrhoea in women: single centre, diagnostic accuracy study // *BMJ*. 2012. Vol. 345. P. e8107. doi: 10.1136/bmj.e8107

117. Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review // *Contemp Clin Trials*. 2008. Vol. 29, N 2. P. 109–113. doi: 10.1016/j.cct.2007.08.001

REFERENCES

1. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140(3):189–202. doi: 10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00010

2. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. A systematic review classifies sources of bias and variation in diagnostic test accuracy studies. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(10):1093–1104. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.05.014

3. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529–536. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009

4. Korevaar DA, van Enst WA, Spijker R, et al. Reporting quality of diagnostic accuracy studies: a systematic review and meta-analysis of investigations on adherence to STARD. *Evid Based Med*. 2014;19(2):47–54. doi: 10.1136/eb-2013-101637

5. Korevaar DA, Wang J, van Enst WA, et al. Reporting diagnostic accuracy studies: some improvements after 10 years of STARD. *Radiology*. 2015;274(3):781–789. doi: 10.1148/radiol.14141160

6. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA*. 1999;282(11):1061–1066. doi: 10.1001/jama.282.11.1061

7. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clin Chem*. 2003;49(7):1–6. doi: 10.1373/49.1.1

8. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637–639. doi: 10.1001/jama.276.8.637

9. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340(1):c332. doi: 10.1136/bmj.c332

10. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015;351:h5527. doi: 10.1136/bmj.h5527

11. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation

and elaboration. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):W1–12. doi: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00012-w1

12. Regge D, Laudi C, Galatola G, et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2009;301(23):2453–2461. doi: 10.1001/jama.2009.832

13. Deville WL, Bezemer PD, Bouter LM. Publications on diagnostic test evaluation in family medicine journals: an optimal search strategy. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(1):65–69. doi: 10.1016/s0895-4356(99)00144-4

14. Korevaar DA, Cohen JF, Hooft L, et al. Literature survey of high-impact journals revealed reporting weaknesses in abstracts of diagnostic accuracy studies. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(6):708–715. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.01.014

15. Korevaar DA, Cohen JF, de Ronde MW, et al. Reporting weaknesses in conference abstracts of diagnostic accuracy studies in ophthalmology. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(12):1464–1467. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.3577

16. A proposal for more informative abstracts of clinical articles. Ad Hoc Working Group for Critical Appraisal of the Medical Literature. *Ann Intern Med*. 1987;106(4):598–604.

17. Stiell IG, Greenberg GH, Wells GA, et al. Derivation of a decision rule for the use of radiography in acute knee injuries. *Ann Emerg Med*. 1995;26(4):405–413. doi: 10.1016/s0196-0644(95)70106-0

18. Horvath AR, Lord SJ, StJohn A, et al. From biomarkers to medical tests: the changing landscape of test evaluation. *Clin Chim Acta*. 2014;427:49–57. doi: 10.1016/j.cca.2013.09.018

19. Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, et al. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ*. 2006;332:1089–1092. doi: 10.1136/bmj.332.7549.1089

20. Giesecke KE, Roe MH, MacKenzie T, et al. Evaluating the American Academy of Pediatrics diagnostic standard for Streptococcus pyogenes pharyngitis: backup culture versus repeat rapid antigen testing. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):e666–670. doi: 10.1542/peds.111.6.e666

21. Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, et al. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric

- offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics*. 2009;123(2):437–444. doi: 10.1542/peds.2008-0488
22. Ochodo EA, de Haan MC, Reitsma JB, et al. Overinterpretation and misreporting of diagnostic accuracy studies: evidence of 'spin'. *Radiology*. 2013;267(2):581–588. doi: 10.1148/radiol.12120527
23. Freer PE, Niell B, Rafferty EA. Preoperative tomosynthesis-guided needle localization of mammographically and sonographically occult breast lesions. *Radiology*. 2015;275(2):377–383. doi: 10.1148/radiol.14140515
24. Sorensen HT, Sabroe S, Olsen J. A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research. *Int J Epidemiol*. 1996;25(2):435–442. doi: 10.1093/ije/25.2.435
25. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e6564. doi: 10.1136/bmj.e6564
26. Bomers MK, van Agtmael MA, Luik H, et al. Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study. *BMJ*. 2012;345:e7396. doi: 10.1136/bmj.e7396
27. Philbrick JT, Horwitz RI, Feinstein AR. Methodologic problems of exercise testing for coronary artery disease: groups, analysis and bias. *Am J Cardiol*. 1980;46(5):807–812. doi: 10.1016/0002-9149(80)90432-4
28. Rutjes AW, Reitsma JB, Vandenbroucke JP, et al. Case-control and two-gate designs in diagnostic accuracy studies. *Clin Chem*. 2005;51(8):1335–1341. doi: 10.1373/clinchem.2005.048595
29. Rutjes AW, Reitsma JB, Di Nisio M, et al. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies. *CMAJ*. 2006;174(4):469–476. doi: 10.1503/cmaj.050090
30. Knottnerus JA, Muris JW. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(11):1118–1128. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00206-3
31. van der Schouw YT, Van Dijk R, Verbeek AL. Problems in selecting the adequate patient population from existing data files for assessment studies of new diagnostic tests. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(3):417–422. doi: 10.1016/0895-4356(94)00144-f
32. Leeflang MM, Bossuyt PM, Irwig L. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence: implications for evidence-based diagnosis. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(1):5–12. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.04.007
33. Attia M, Zaoutis T, Eppes S, et al. Multivariate predictive models for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Acad Emerg Med*. 1999;6(1):8–13. doi: 10.1111/j.1553-2712.1999.tb00087.x
34. Knottnerus JA, Knipschild PG, Sturmans F. Symptoms and selection bias: the influence of selection towards specialist care on the relationship between symptoms and diagnoses. *Theor Med*. 1989;10(1):67–81. doi: 10.1007/BF00625761
35. Knottnerus JA, Leffers P. The influence of referral patterns on the characteristics of diagnostic tests. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1143–1154. doi: 10.1016/0895-4356(92)90155-g
36. Melbye H, Straume B. The spectrum of patients strongly influences the usefulness of diagnostic tests for pneumonia. *Scand J Prim Health Care*. 1993;11:241–246. doi: 10.3109/02813439308994838
37. Ezike EN, Rongkavilit C, Fairfax MR, et al. Effect of using 2 throat swabs vs 1 throat swab on detection of group A streptococcus by a rapid antigen detection test. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(5):486–490. doi: 10.1001/archpedi.159.5.486
38. Rosjo H, Kravdal G, Hoiseth AD, et al. Troponin I measured by a high-sensitivity assay in patients with suspected reversible myocardial ischemia: data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study. *Clin Chem*. 2012;58(11):1565–1573. doi: 10.1373/clinchem.2012.190868
39. Irwig L, Bossuyt P, Glasziou P, et al. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable. *BMJ*. 2002;324(7338):669–671. doi: 10.1136/bmj.324.7338.669
40. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;32(3):173–206. doi: 10.1016/0033-0620(89)90025-x
41. Brealey S, Scally AJ. Bias in plain film reading performance studies. *Br J Radiol*. 2001;74(880):307–316. doi: 10.1259/bjr.74.880.740307
42. Elmore JG, Wells CK, Lee CH, et al. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1493–1499. doi: 10.1056/NEJM199412013312206
43. Ronco G, Montanari G, Aimone V, et al. Estimating the sensitivity of cervical cytology: errors of interpretation and test limitations. *Cytopathology*. 1996;7(3):151–158. doi: 10.1046/j.1365-2303.1996.39382393.x
44. Cohen MB, Rodgers RP, Hales MS, et al. Influence of training and experience in fine-needle aspiration biopsy of breast. Receiver operating characteristics curve analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111(6):518–520.
45. Fox JW, Cohen DM, Marcon MJ, et al. Performance of rapid streptococcal antigen testing varies by personnel. *J Clin Microbiol*. 2006;44(11):3918–3922. doi: 10.1128/JCM.01399-06
46. Gandy M, Sharpe L, Perry KN, et al. Assessing the efficacy of 2 screening measures for depression in people with epilepsy. *Neurology*. 2012;79(4):371–375. doi: 10.1212/WNL.0b013e318260cbfc
47. Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, et al. Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy. *Gut*. 2014;63(3):466–471. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305013
48. Leeflang MM, Moons KG, Reitsma JB, et al. Bias in sensitivity and specificity caused by data-driven selection of optimal cut-off values: mechanisms, magnitude, and solutions. *Clin Chem*. 2008;54(4):729–737. doi: 10.1373/clinchem.2007.096032
49. Ewald B. Post hoc choice of cut points introduced bias to diagnostic research. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(8):798–801. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.11.025
50. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):515–524. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00016
51. Harrell FE Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15(4):361–387. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4
52. Hodgdon T, McInnes MD, Schieda N, et al. Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate fat-poor renal angiomyolipoma from renal cell carcinoma on unenhanced CT images? *Radiology*. 2015;276(3):787–796. doi: 10.1148/radiol.2015142215
53. Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med*. 1987;6(4):411–423. doi: 10.1002/sim.4780060402
54. Doubilet P, Herman PG. Interpretation of radiographs: effect of clinical history. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;137(5):1055–1058. doi: 10.2214/ajr.137.5.1055

55. D'Orsi CJ, Getty DJ, Pickett RM, et al. Stereoscopic digital mammography: improved specificity and reduced rate of recall in a prospective clinical trial. *Radiology*. 2013;266(1):81–88. doi: 10.1148/radiol.12120382
56. Knottnerus JA, Buntinx F. The evidence base of clinical diagnosis: theory and methods of diagnostic research. 2nd edn. BMJ Books, 2008. 316 p.
57. Pepe M. Study design and hypothesis testing. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford, UK: Oxford University Press; 2003. P. 214–251.
58. Hayden A, Macaskill P, Irwig L, et al. Appropriate statistical methods are required to assess diagnostic tests for replacement, add-on, and triage. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):883–891. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.08.024
59. Garcia Pena BM, Mandl KD, Kraus SJ, et al. Ultrasonography and limited computed tomography in the diagnosis and management of appendicitis in children. *JAMA*. 1999;282(11):1041–1046. doi: 10.1001/jama.282.11.1041
60. Simel DL, Feussner JR, DeLong ER, et al. Intermediate, indeterminate, and uninterpretable diagnostic test results. *Med Decis Making*. 1987;7(2):107–114. doi: 10.1177/0272989X8700700208
61. Philbrick JT, Horwitz RI, Feinstein AR, et al. The limited spectrum of patients studied in exercise test research. Analyzing the tip of the iceberg. *JAMA*. 1982;248(19):2467–2470.
62. Begg CB, Greenes RA, Iglewicz B. The influence of uninterpretability on the assessment of diagnostic tests. *J Chronic Dis*. 1986;39(8):575–584. doi: 10.1016/0021-9681(86)90182-7
63. Shinkins B, Thompson M, Mallett S, et al. Diagnostic accuracy studies: how to report and analyse inconclusive test results. *BMJ*. 2013;346:f2778. doi: 10.1136/bmj.f2778
64. Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: the Radiologic Diagnostic Oncology Group 5 Study. The RDOG5 investigators. *Cancer*. 1998;82(4):679–688. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980215)82:4<679::aid-cnrcr10>3.0.co;2-v
65. Giard RW, Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of the medical literature. *Cancer*. 1992;69(8):2104–2110. doi: 10.1002/1097-0142(19920415)69:8<2104::aid-cnrcr2820690816>3.0.co;2-o
66. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263(20):2753–2759. doi: 10.1001/jama.1990.03440200057023
67. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012;308(12):1237–1245. doi: 10.1001/2012.jama.11274
68. Naaktgeboren CA, de Groot JA, Rutjes AW, et al. Anticipating missing reference standard data when planning diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2016;352:i402. doi: 10.1136/bmj.i402
69. Van der Heijden GJ, Donders AR, Stijnen T, et al. Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method in multivariable diagnostic research: a clinical example. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(10):1102–1109. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.01.015
70. de Groot JA, Bossuyt PM, Reitsma JB, et al. Verification problems in diagnostic accuracy studies: consequences and solutions. *BMJ*. 2011;343:d4770. doi: 10.1136/bmj.d4770
71. Pons B, Lautrette A, Oziel J, et al. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R56. doi: 10.1186/cc12582
72. Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T, et al. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA*. 2014;311(4):405–411. doi: 10.1001/jama.2013.285063
73. Zalis ME, Blake MA, Cai W, et al. Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):692–702. doi: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00005
74. Flahault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(8):859–862. doi: 10.1016/j.jclinepi.2004.12.009
75. Pepe MS. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford, New York: Oxford University Press, 2003.
76. Vach W, Gerke O, Hoiland-Carlson PF. Three principles to define the success of a diagnostic study could be identified. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(3):293–300. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.07.004
77. Bachmann LM, Puhan MA, ter Riet G, et al. Sample sizes of studies on diagnostic accuracy: literature survey. *BMJ*. 2006;332(4550):1127–1129. doi: 10.1136/bmj.38793.637789.2F
78. Bochmann F, Johnson Z, Azuara-Blanco A. Sample size in studies on diagnostic accuracy in ophthalmology: a literature survey. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(7):898–900. doi: 10.1136/bjo.2006.113290
79. Collins MG, Teo E, Cole SR, et al. Screening for colorectal cancer and advanced colorectal neoplasia in kidney transplant recipients: cross sectional prevalence and diagnostic accuracy study of faecal immunochemical testing for haemoglobin and colonoscopy. *BMJ*. 2012;345:e4657. doi: 10.1136/bmj.e4657
80. Cecil MP, Kosinski AS, Jones MT, et al. The importance of work-up (verification) bias correction in assessing the accuracy of SPECT thallium-201 testing for the diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(7):735–742. doi: 10.1016/0895-4356(96)00014-5
81. Choi BC. Sensitivity and specificity of a single diagnostic test in the presence of work-up bias. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):581–586. doi: 10.1016/0895-4356(92)90129-b
82. Diamond GA. Off Bayes: effect of verification bias on posterior probabilities calculated using Bayes' theorem. *Med Decis Making*. 1992;12(1):22–31. doi: 10.1177/0272989X9201200105
83. Diamond GA, Rozanski A, Forrester JS, et al. A model for assessing the sensitivity and specificity of tests subject to selection bias. Application to exercise radionuclide ventriculography for diagnosis of coronary artery disease. *J Chronic Dis*. 1986;39(5):343–355. doi: 10.1016/0021-9681(86)90119-0
84. Greenes RA, Begg CB. Assessment of diagnostic technologies. Methodology for unbiased estimation from samples of selectively verified patients. *Invest Radiol*. 1985;20(7):751–756.
85. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med*. 1978;299(17):926–930. doi: 10.1056/NEJM197810262991705
86. Zhou XH. Effect of verification bias on positive and negative predictive values. *Stat Med*. 1994;13(17):1737–1745. doi: 10.1002/sim.4780131705
87. Kok L, Elias SG, Witteman BJ, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care fecal calprotectin and immunochemical occult blood

- tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) study. *Clin Chem*. 2012;58(6):989–998. doi: 10.1373/clinchem.2011.177980
- 88.** Harris JM. The hazards of bedside Bayes. *JAMA*. 1981;246(22):2602–2605.
- 89.** Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariable analysis. *Am J Med*. 1984;77(1):64–71. doi: 10.1016/0002-9343(84)90437-6
- 90.** Lachs MS, Nachamkin I, Edelstein PH, et al. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests: lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. *Ann Intern Med*. 1992;117(2):135–140. doi: 10.7326/0003-4819-117-2-135
- 91.** Moons KG, van Es GA, Deckers JW, et al. Limitations of sensitivity, specificity, likelihood ratio, and bayes' theorem in assessing diagnostic probabilities: a clinical example. *Epidemiology*. 1997;8(1):12–17. doi: 10.1097/00001648-199701000-00002
- 92.** O'Connor PW, Tansay CM, Detsky AS, et al. The effect of spectrum bias on the utility of magnetic resonance imaging and evoked potentials in the diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Neurology*. 1996;47(1):140–144. doi: 10.1212/wnl.47.1.140
- 93.** Deckers JW, Rensing BJ, Tijssen JG, et al. A comparison of methods of analysing exercise tests for diagnosis of coronary artery disease. *Br Heart J*. 1989;62(6):438–444. doi: 10.1136/hrt.62.6.438
- 94.** Naraghi AM, Gupta S, Jacks LM, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction: MR imaging signs of anterior knee laxity in the presence of an intact graft. *Radiology*. 2012;263(3):802–810. doi: 10.1148/radiol.12110779
- 95.** Ashdown HF, D'Souza N, Karim D, et al. Pain over speed bumps in diagnosis of acute appendicitis: diagnostic accuracy study. *BMJ*. 2012;345:e8012. doi: 10.1136/bmj.e8012
- 96.** Leeftang MM, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. Variation of a test's sensitivity and specificity with disease prevalence. *CMAJ*. 2013;185(11):E537–544. doi: 10.1503/cmaj.121286
- 97.** Rajaram S, Swift AJ, Capener D, et al. Lung morphology assessment with balanced steady-state free precession MR imaging compared with CT. *Radiology*. 2012;263(2):569–577. doi: 10.1148/radiol.12110990
- 98.** Lang TA, Secic M. Generalizing from a sample to a population: reporting estimates and confidence intervals. Philadelphia: American College of Physicians; 1997.
- 99.** Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):781–788. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009
- 100.** Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA*. 2001;285(4):437–443. doi: 10.1001/jama.285.4.437
- 101.** Park SH, Lee JH, Lee SS, et al. CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosing colorectal cancer. *Gut*. 2012;61(12):1716–1722. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301135
- 102.** Irwig LM, Bossuyt PM, Glasziou PP, et al. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy will travel. In: Knottnerus JA, ed. The evidence base of clinical diagnosis. London: BMJ Publishing Group; 2002. P. 95–116. doi: 10.1002/9781444300574.ch6
- 103.** Ter Riet G, Chesley P, Gross AG, et al. All that glitters isn't gold: a survey on acknowledgment of limitations in biomedical studies. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e73623. doi: 10.1371/journal.pone.0073623
- 104.** Ioannidis JP. Limitations are not properly acknowledged in the scientific literature. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(4):324–329. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.09.011
- 105.** Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med*. 2006;144(11):850–855. doi: 10.7326/0003-4819-144-11-200606060-00011
- 106.** Pewsner D, Battaglia M, Minder C, et al. Ruling a diagnosis in or out with 'SpIn' and 'SnOut': a note of caution. *BMJ*. 2004;329(7459):209–213. doi: 10.1136/bmj.329.7459.209
- 107.** Foerch C, Niessner M, Back T, et al. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. *Clin Chem*. 2012;58(1):237–245. doi: 10.1373/clinchem.2011.172676
- 108.** Altman DG. The time has come to register diagnostic and prognostic research. *Clin Chem*. 2014;60(4):580–582. doi: 10.1373/clinchem.2013.220335
- 109.** Hooft L, Bossuyt PM. Prospective registration of marker evaluation studies: time to act. *Clin Chem*. 2011;57(12):1684–1686. doi: 10.1373/clinchem.2011.176230
- 110.** Rifai N, Altman DG, Bossuyt PM. Reporting bias in diagnostic and prognostic studies: time for action. *Clin Chem*. 2008;54(7):1101–1103. doi: 10.1373/clinchem.2008.108993
- 111.** Korevaar DA, Ochodo EA, Bossuyt PM, et al. Publication and reporting of test accuracy studies registered in ClinicalTrials.gov. *Clin Chem*. 2014;60(4):651–659. doi: 10.1373/clinchem.2013.218149
- 112.** Rifai N, Bossuyt PM, Ioannidis JP, et al. Registering diagnostic and prognostic trials of tests: is it the right thing to do? *Clin Chem*. 2014;60(9):1146–1152. doi: 10.1373/clinchem.2014.226100
- 113.** Korevaar DA, Bossuyt PM, Hooft L. Infrequent and incomplete registration of test accuracy studies: analysis of recent study reports. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004596. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004596
- 114.** Leeuwenburgh MM, Wiarda BM, Wiezer MJ, et al. Comparison of imaging strategies with conditional contrast-enhanced CT and unenhanced MR imaging in patients suspected of having appendicitis: a multicenter diagnostic performance study. *Radiology*. 2013;268(1):135–143. doi: 10.1148/radiol.13121753
- 115.** Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet*. 2014;383(9913):257–266. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62296-5
- 116.** Stewart CM, Schoeman SA, Booth RA, et al. Assessment of self taken swabs versus clinician taken swab cultures for diagnosing gonorrhoea in women: single centre, diagnostic accuracy study. *BMJ*. 2012;345:e8107. doi: 10.1136/bmj.e8107
- 117.** Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemp Clin Trials*. 2008;29(2):109–113. doi: 10.1016/j.cct.2007.08.001

ОБ АВТОРАХ

* **Patrick M.M. Bossuyt**, Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Амстердам, Нидерланды;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-0128>;
e-mail: p.m.bossuyt@amc.uva.nl

Jérémie F. Cohen, Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Амстердам, Нидерланды; Department of Pediatrics, INSERM UMR 1153, Necker Hospital, AP-HP, Paris Descartes University, Париж, Франция;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3572-8985>

Daniël A. Korevaar, Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Амстердам, Нидерланды;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7979-7897>

Douglas G. Altman, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Оксфорд, Великобритания;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7183-4083>

David E. Bruns, Department of Pathology, University of Virginia School of Medicine, Шарлотсвилл, Вирджиния, США

Constantine A. Gatsonis, Department of Biostatistics, Brown University School of Public Health, Провиденс, Род-Айленд, США

Lotty Hooft, Cochrane Netherlands, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, University of Utrecht, Утрехт, Нидерланды

Les Irwig, Screening and Diagnostic Test Evaluation Program, School of Public Health, University of Sydney, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия

Deborah Levine, Department of Radiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Бостон, Массачусетс, США; Radiology Editorial Office, Бостон, Массачусетс, США;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7761-6493>

Johannes B. Reitsma, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, University of Utrecht, Утрехт, Нидерланды

Henrica C.W. de Vet, Department of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Амстердам, Нидерланды;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5454-2804>

AUTHORS' INFO

* **Patrick M.M. Bossuyt**, Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Амстердам, The Netherlands;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-0128>;
e-mail: p.m.bossuyt@amc.uva.nl

Jérémie F. Cohen, Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Амстердам, The Netherlands; Department of Pediatrics, INSERM UMR 1153, Necker Hospital, AP-HP, Paris Descartes University, Paris, France;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3572-8985>

Daniël A. Korevaar, Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Амстердам, The Netherlands;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7979-7897>

Douglas G. Altman, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7183-4083>

David E. Bruns, Department of Pathology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia, USA

Constantine A. Gatsonis, Department of Biostatistics, Brown University School of Public Health, Providence, Rhode Island, USA

Lotty Hooft, Cochrane Netherlands, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Les Irwig, Screening and Diagnostic Test Evaluation Program, School of Public Health, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

Deborah Levine, Department of Radiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA; Radiology Editorial Office, Boston, Massachusetts, USA;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7761-6493>

Johannes B. Reitsma, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Henrica C.W. de Vet, Department of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5454-2804>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62572>

Двухэнергетическая компьютерная томография рака головы и шеи

В.С. Петровичев¹, М.В. Неклюдова¹, В.Е. Сеницын², И.Г. Никитин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Выполнен обзор публикаций по диагностике рака области головы и шеи методом двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ); изучены результаты качественного и количественного анализа данных, полученных методом ДЭКТ с внутривенным контрастированием при опухолях данной локализации; показана важность построения йодных карт для получения дополнительной диагностической информации; описаны аспекты улучшения визуализации орфарингеальной области на фоне артефактов от стоматологических имплантатов. Ряд приведённых в статье научных работ освещает современное состояние вопроса и роль постпроцессинга «сырых данных» ДЭКТ, получения диапазона монохроматических изображений опухолевых и иных патологических изменений области головы и шеи, в том числе сравниваются ДЭКТ с внутривенным контрастированием и рутинная компьютерная томография с точки зрения уменьшения лучевой нагрузки на пациентов, в частности за счёт получения в ходе постобработки виртуальных нативных диагностических изображений из контрастной серии объёмов ДЭКТ. Обзор, помимо последних актуальных научных данных, включает также ссылки на работы по истории развития ДЭКТ как метода. Кратко изложены физические принципы, лежащие в основе ДЭКТ, и перспективы развития метода.

Ключевые слова: двухэнергетическая компьютерная томография; спектральная компьютерная томография; ДЭКТ; рак головы и шеи; плоскоклеточный рак.

Как цитировать

Петровичев В.С., Неклюдова М.В., Сеницын В.Е., Никитин И.Г. Двухэнергетическая компьютерная томография рака головы и шеи // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 3. С. 343–355. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62572>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62572>

Dual-energy computed tomography for head and neck cancer

Victor S. Petrovichev¹, Marina V. Neklyudova¹, Valentin E. Sinitsyn², Igor G. Nikitin¹

¹ Radiology Department, National Medical Research Treatment and Rehabilitation Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This study reviewed the head and neck cancer diagnosis publications using dual-energy computed tomography (DECT). The qualitative and quantitative analysis of the data was DECT obtained using intravenous contrast enhancement for localized tumors, which shows the importance of constructing iodine maps for obtaining additional diagnostic information. Including the article is described aspects of improving visualization of the oropharyngeal region against the background of artifacts from dental implants. Several research articles highlight the current state of the issue and the role of post-processing of “raw data” DECT, obtaining a range of monochromatic images of a tumor and other pathological changes in the head and neck region in the article. Several learned treatises were also reflected. DECT with intravenous contrast enhancement and routine computed tomography to reduce radiation exposure to patients were compared particularly due to the possibility of obtaining virtual native diagnostic images from a contrasting series of DECT volumes during post-processing. In addition, this review also includes references to works that highlight the development of DECT as the method. Finally, the physical principles underlying DECT and the prospects for the development of the method are briefly represented.

Keywords: dual energy computed tomography; spectral computed tomography; DECT; head and neck cancer; squamous cell carcinoma; SCC.

To cite this article

Petrovichev VS, Neklyudova MV, Sinitsyn VE, Nikitin IG. Dual-energy computed tomography for head and neck cancer. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):343–355. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62572>

Received: 03.03.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 01.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62572>

双能计算机断层扫描用于头和颈癌

Victor S. Petrovichev¹, Marina V. Neklyudova¹, Valentin E. Sinitsyn², Igor G. Nikitin¹

¹ Radiology Department, National Medical Research Treatment and Rehabilitation Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

简评

对使用双能计算机断层扫描 (DECT) 诊断头颈癌的出版物进行了审查；研究了通过 DECT 方法获得的数据的定性和定量分析结果，并在该定位的肿瘤中进行了静脉对比增强；显示了构建碘图以获得额外诊断信息的重要性；描述了在牙种植体伪影的背景下改善口咽区域可视化的方面。文章中介绍的许多科学作品强调了当前的技术水平和“原始数据”DECT 后处理的作用，获得了一系列头颈部肿瘤和其他病理变化的单色图像，包括将 DECT 与静脉造影增强和常规计算机断层扫描在减少患者辐射负荷方面进行比较，特别是由于在后处理期间从 DECT 体积的对比系列中获取虚拟原生诊断图像。除了最新的相关科学数据外，该评论还包括对 DECT 作为一种方法的发展历史的著作的参考。简要概述了 DECT 的物理原理和该方法的发展前景。

关键词：双能计算机断层扫描；光谱计算机断层扫描；DECT；头和颈癌；鳞状细胞癌。

引用本文

Petrovichev VS, Neklyudova MV, Sinitsyn VE, Nikitin IG. 双能计算机断层扫描用于头和颈癌. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):343–355. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62572>

收到: 03.03.2021

接受: 15.06.2021

发布日期: 01.07.2021

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность ранней диагностики рака головы и шеи обусловлена лидирующими позициями данной патологии в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями во всём мире [1]. В России отмечается неуклонный рост числа пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями области головы и шеи [2].

Очевидно, что клинический и эндоскопический осмотры позволяют оценить состояние слизистой оболочки полости рта и языка, гортани и гортаноглотки. Однако подслизистые отделы остаются при этом неохваченными. Плоскоклеточный рак может иметь как экзофитный, так и эндофитный характер роста, но чаще отмечается смешанный тип. Если первичная или рецидивная опухоль определяется на слизистой оболочке, мы достоверно не можем оценить её подслизистый компонент (только косвенно при пальпации) [3, 4]. После химиолучевой терапии формируется зона стекловидного отёка, изменяющая нормальную анатомию, а также вид и плотность слизистой оболочки. Корень языка, парафарингеальные и параззофагеальные пространства, элементы гортани и гортаноглотки, утолщаясь и увеличиваясь в объёме, могут становиться причиной дисфагии и диспноэ и затруднять эндоскопический осмотр [5]. После проведения иммунотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи возможна псевдопрогрессия, в частности увеличение размеров и протяжённости опухоли, требующая строгого динамического контроля для исключения истинного прогрессирования заболевания [6, 7]. Все это обуславливает необходимость использования методов объективного динамического контроля, таких как компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография. Методы гибридной визуализации (позитронно-эмиссионная или однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённые с компьютерной томографией) менее доступны вследствие недостаточного количества сканеров для охвата населения и более высокой стоимости исследования. Кроме того, имеется ограничение по срокам проведения гибридной диагностики в процессе лечения: для более надёжной дифференциации между воспалительными и опухолевыми изменениями после курсов химиолучевой терапии и хирургического вмешательства должно пройти не менее 3 мес [8, 9].

МРТ является эффективным методом диагностики опухолей головы и шеи. Использование современных базовых импульсных последовательностей решает разнообразные диагностические вопросы. Так, T1, T1 с контрастным усилением, T2 взвешенные последовательности и последовательности с жироводавлением наиболее оптимальны для визуализации воспалительных изменений, стадирования опухолевого поражения, выявления эмбриональных опухолей развития. Сосудистые и перфузионные последовательности применяются

для исключения сосудистых мальформаций и оценки микроциркуляторных параметров тканевой перфузии. Диффузионно-взвешенные изображения могут быть полезны для визуализации холестеатомы, а также оценки злокачественности и ответа на лечение, выявления рецидивной или остаточной опухоли при раке области головы и шеи [10, 11]. Наряду с очевидными достоинствами метода хорошо известно, что время выполнения полноценного МР-исследования, включающего в себя различные импульсные последовательности, более продолжительное в сравнении с КТ, что ограничивает пропускную способность сканера и количество возможных исследований в течение дня.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕХНИКА ПОЛУЧЕНИЯ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ

Физические методы, лежащие в основе взаимодействия рентгеновского излучения с веществом и обеспечивающие проведение двухэнергетического сканирования, — это фотоэффект, эффект Комптона и рассеяние Томсона.

Основной принцип двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) базируется на том, что различные анатомические структуры и ткани могут иметь одинаковую или разную плотность в зависимости от энергии рентгеновского излучения, под воздействием которой они находятся — в диапазоне между высокими и низкими значениями кВт. Ключевым преимуществом использования двухэнергетических систем является возможность декомпозиции или разложения изображений на лежащие в их основе материалы. В этом случае происходит регистрация различных затуханий при разных энергиях рентгеновского излучения. Это позволяет выявить, сколько каждого материала присутствует в том или ином вокселе изображения. Это даёт более широкие возможности для постпроцессинга получаемых объёмов изображений (рисунок). Например, становится возможным выполнять построение виртуальных неконтрастных изображений, вычитание костных структур и производить анализ рентгеноконтрастного конкремента. Кроме этого, возможно построение йодных карт с получением изолированных изображений йода.

Сам метод ДЭКТ получил известность ещё на заре КТ, однако его применение было ограничено преимущественно оценкой минеральной плотности костной ткани [12, 13]. Сравнительно недавно в клиническую практику обследования пациентов, страдающих злокачественными опухолями головы и шеи, начали внедрять ДЭКТ. Для этого метода используют либо сканеры с двумя источниками энергии, либо применяют быстрое переключение силы тока на рентгеновской трубке томографа в процессе сканирования.

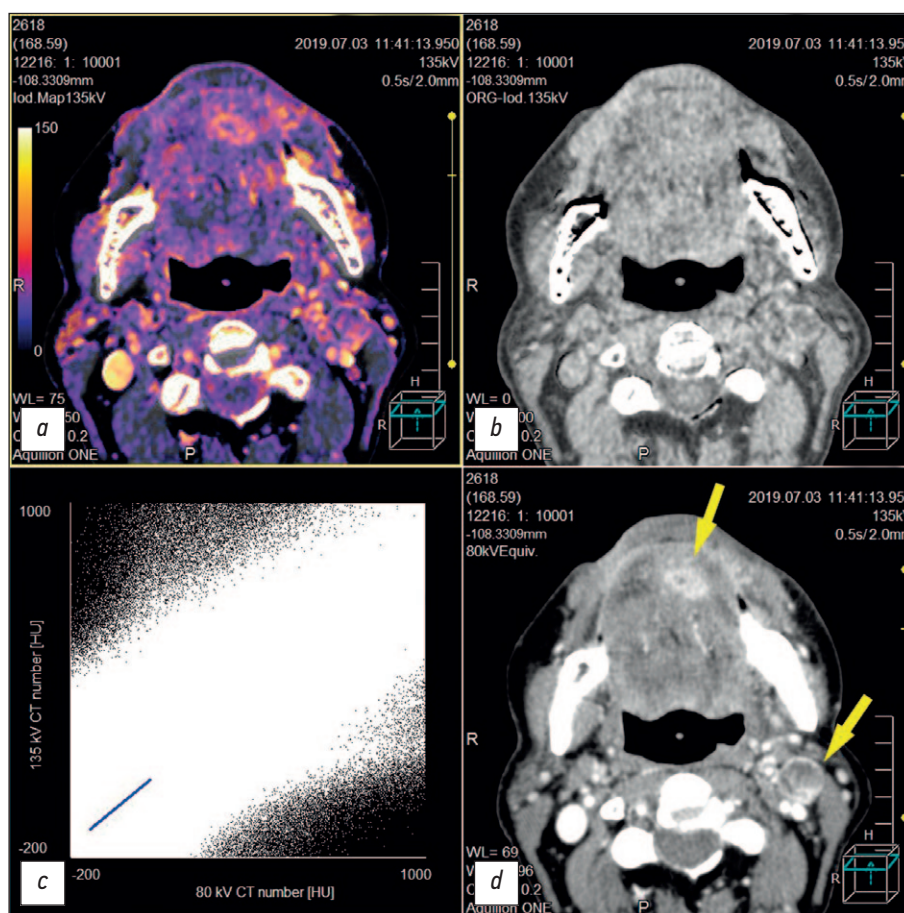


Рис. Двухэнергетическая компьютерная томография после химиолучевой терапии плоскоклеточного рака дна полости рта с распространением на язык. Остаточная опухоль нижней поверхности языка и метастазы с распадом в подчелюстной лимфатический узел слева (жёлтые стрелки). *a* — йодная карта; *b* — виртуальное бесконтрастное изображение; *c* — график распределения пикселей для отдельного среза между высоким и низким значением кВ; *d* — монохроматическое изображение с низким значением, равным 80 кВ.

ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ТОМОГРАФИЯ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В одной из ранних научных работ не было найдено существенных отличий в качестве анатомических изображений области головы и шеи между двухэнергетической (сила тока на трубке 80 и 140 КВт) и рутинной мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ; сила тока на трубке 120 КВт). Вместе с тем отмечалась меньшая лучевая нагрузка на пациентов при ДЭКТ [14]. Параллельно с этим, начиная с 2010 г., многочисленные исследования были посвящены оценке возможностей двухэнергетической компьютерной ангиографии патологии брахицефальных артерий [15–25]. По мнению A. Schwahofer и соавт. [26], использование моноэнергетических реконструкций, получаемых в ходе постпроцессинга объёмов ДЭКТ, позволяет уменьшить артефакты от металла в полости рта лишь в случае плотности последнего не более $4,5 \text{ г/см}^3$ (например, титана или алюминия). Это мало применимо для расчёта суммарной очаговой дозы, однако может быть полезно для разграничения анатомических ориентиров зоны

интереса при планировании лучевой терапии. При артефактах от металла зубов с плотностью источника выше $4,5 \text{ г/см}^3$ отмечалось лишь небольшое подавление артефактов. Большинство пациентов, включённых в это исследование, имели металлосодержащие зубные протезы или иные стоматологические металлоконструкции с ещё большей плотностью ($>10 \text{ г/см}^3$). Из этого можно сделать вывод, что моноэнергетические реконструкции не являются универсальным инструментом уменьшения артефактов от металла с учётом задач планирования лучевой терапии [26].

В противовес этому, по данным J. Weiß и соавт. [27], режим подавления артефактов от металла (IMAR) позволяет улучшить визуализацию области полости рта и окружающих анатомических структур на фоне артефактов от стоматологических имплантатов. Изображения и их диагностическая значимость оценивались качественно по шкале Лайкерта и количественно в единицах Хаунсфилда (HU). В ходе исследования выяснилось, что в 30 случаях при подавлении артефактов от металлов изображения становились информативнее, чем без использования данного режима ($3,8 \pm 0,5$ против $2,6 \pm 0,5$ соответственно; $p < 0,0001$). Количественная оценка

измерения степени артефактов с помощью единиц HU дала коррелирующие результаты. Полученные данные были достоверно меньше при подавлении артефактов от металла в сравнении со стандартной реконструкцией ($0,9 \pm 1,6$ против 20 ± 47 соответственно; $p < 0,05$) [27].

По результатам исследования N. Große Hokamp и соавт. [28], гипо- и гиператтенуирующие артефакты в виртуальных моноэнергетических изображениях (virtual monoenergetic images, VMI) с высокими значениями килоэлектронвольт (кЭв) по сравнению с изображениями обычного КТ (CI) показали **увеличение и уменьшение** значений единиц HU (CI/VMI_{200кЭв}: $-218,7/-174,4$ HU, $p=0,1$, и $309,8/119,2$, $p=0,05$ соответственно). Артефакты в жире также уменьшились на виртуальных моноэнергетических изображениях с высокими значениями кЭв (CI/VMI_{200кЭв}: $23,9/16,4$, $p=0,05$). Было выявлено качественное снижение сверхплотных артефактов на виртуальных моноэнергетических изображениях с высокими — ≥ 100 — значениями кЭв (например, CI/VMI_{200кЭв}: $2(1-3)/3(1-5)$, $p=0,05$). Уменьшение выраженности артефактов позволило улучшить визуализацию мягкого нёба и щёк (например, CI/VMI_{200кЭв}: $2(1-4)/3(1-5)$ и ещё $2(1-5)/3(1-5)$, $p \leq 0,05$). В целом виртуальные моноэнергетические изображения, полученные в ходе постпроцессинга объёмов ДЭКТ, уменьшают выраженность артефактов от зубных имплантатов, улучшая диагностику окружающих мягких тканей [28].

По результатам другого исследования, использование высокоэнергетических VMI **может уменьшить** выраженность артефактов, ослабляя параллельно наряду с этим визуализацию йодсодержащих контрастных препаратов в опухолевой ткани. В целом высокоэнергетические VMI (< 100 кЭв) позволяют достичь умеренного уменьшения артефактов при сохранении достаточной визуализации йодсодержащих контрастных препаратов, представляя собой полезные дополнительные диагностические изображения для оценки рака головы и шеи [29]. Это подтверждают данные исследования E. Liao [30], согласно которым ДЭКТ способствует улучшению визуализации области головы, шеи и позвоночника на фоне артефактов от металлических имплантатов. По оценкам других авторов, метод спектральной КТ улучшает лучевую диагностику злокачественных новообразований области головы и шеи [31–36].

Целью исследовательской работы A.M. Tawfik и соавт. [37] явилось улучшение визуализации опухоли области головы и шеи. Сюда вошла оценка изображений, полученных при разных факторах взвешенности (0,3; 0,6; 0,8) для 80 и 140 кВт, и оценка очертаний опухолевого очага. Частью исследования стали 35 человек со злокачественными новообразованиями головы и шеи, отобранные из 60 пациентов, обратившихся с подозрением на рак. В своей работе авторы провели сравнение таких параметров, как соотношение сигнал–шум, измерение затухания сигнала и объективный шум между различными

наборами изображений области головы и шеи. Результаты были проанализированы двумя независимыми радиологами, оценивавшими следующие параметры: очертание очага, резкость изображения, субъективный шум. При оценке использовались пятибалльные шкалы. Учёные пришли к выводу, что смешивание диагностических данных ДЭКТ, полученных при токе на трубке 80 и 140 кВт с использованием весового коэффициента 0,6 (60% от данных 80 кВт), улучшает соотношение сигнал–шум от опухолевого очага, субъективно повышает общее качество изображения, включая границы опухоли. Данный весовой коэффициент показал больше диагностической информации, чем коэффициент 0,3, симулирующий значения тока на трубке 120 кВт и максимально приближенный к изображениям стандартного МСКТ [37].

По мнению M. Li с соавт. [38], **анализ состава материала** в сочетании с реконструированными монохроматическими изображениями при использовании ДЭКТ обладает многообещающим потенциалом для дифференциальной диагностики узлов щитовидной железы и уточнения степени их злокачественности.

При оценке местной распространённости рака гортани большое значение имеет определение степени инвазии щитовидного хряща. В работе, посвящённой данной диагностической проблеме, предложили оценивать степень инвазии по пятибалльной шкале: истинная инвазия начиналась с эрозии (3 балла), а заканчивалась прорастанием хряща (5 баллов). Эти данные были проанализированы для йодных карт и средневзвешенных изображений. Чувствительность, специфичность и точность средневзвешенных изображений и йодных карт в оценке прорастания щитовидного хряща составила 100%. Только в одном случае на средневзвешенных изображениях было пропущено полное прорастание щитовидного хряща плоскоклеточным раком складчатого отдела гортани, но распространённость была уточнена на йодных картах [39].

Возможности метода в оценке хрящевого каркаса гортани были описаны ещё в ряде исследований. В частности, R. Forghani соавт. [40] отметили различия в затухании сигнала на виртуальных монохроматических изображениях (≥ 95 кЭв) плоскоклеточного рака головы и шеи в сравнении с неосифицированным щитовидным хрящом гортани. В другом исследовании группа учёных из Японии и США провела сравнение МРТ и ДЭКТ в оценке поражения хрящевого каркаса гортани в целом и щитовидного хряща в частности при плоскоклеточном раке головы и шеи. ДЭКТ показала более высокую специфичность, чем МРТ. Такие данные были получены как для инвазии всего хрящевого каркаса гортани (84% для МРТ против 98% для ДЭКТ, $p < 0,004$), так и отдельно для щитовидного хряща (64% против 100% соответственно, $p < 0,001$). Средняя площадь под кривой (0,94 против 0,95, $p=0,70$). Чувствительность методов для решения аналогичной задачи была без значимых различий

для всего хрящевого каркаса гортани (97% для МРТ против 81% для ДЭКТ, $p=0,16$) и отдельно для щитовидного хряща (100% против 89% соответственно, $p=0,50$), вместе с тем прослеживалась тенденция к более высокой чувствительности МРТ. ДЭКТ помогает избежать переоценки степени инвазии хрящей гортани, которая может являться следствием воспалительных изменений. Это достигается посредством использования соответствующих диагностических критериев на средневзвешенных изображениях (WA) и йодных картах (IO) как для оссифицированных, так и неоссифицированных хрящей гортани. Вместе с тем при ДЭКТ может быть пропущена небольшая опухолевая инвазия оссифицированных хрящей гортани, что обуславливает ценность метода именно в отсутствии переоценки степени инвазии хрящевого каркаса гортани и способствует таким образом росту числа органосохраняющих подходов к лечению плоскоклеточного рака гортани и гортаноглотки [41].

В работе J.L. Wichmann и соавт. [42] оценивалась диагностическая точность серий изображений ДЭКТ (80 кВт и линейно-смешанных 120 кВт) в 170 случаях различной патологии области головы и шеи. Последующий анализ проводился тремя независимыми радиологами, имевшими направление на исследования, включающие клиническое обоснование. Другие данные, включая изображения иных диагностических модальностей, экспертам не были доступны. Выводы сопоставлялись с медицинской документацией, заключениями КТ и гистологическими заключениями. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая значимость и отрицательная прогностическая значимость рассчитывались отдельно для каждого исследователя. Соглашение между радиологами-экспертами оценивалось с использованием внутриклассовых коэффициентов корреляции. В диагностические группы были вынесены следующие клинические нозологии: плоскоклеточный рак ($n=107$; наличие/отсутствие для первичного/рецидивирующего плоскоклеточного рака), лимфома ($n=40$; наличие/отсутствие для первичной/рецидивирующей лимфомы) и доброкачественные заболевания ($n=23$; например, абсцесс). Совокупная чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность для серии изображений 80 кВт и линейно-смешанных изображений 120 кВт составили 94,8; 93,0; 95,9 и 91,1% соответственно. Результаты (%) для группы пациентов, страдающих плоскоклеточным раком, были также очень высокими: 94,8/95,3; 89,1/89,1; 94,3/94,4; 90,1/91,0; похожая картина и с заболеваниями, связанными с лимфомой: 95,0; 100,0; 100,0; 95,2% для серий изображений 80/120 кВт. Соглашение между исследователями было почти идеальным (коэффициент внутриклассовой корреляции 0,82; 0,80; 95% ДИ 0,76–0,74, 0,86–0,85). Поглощённая доза на длину сканирования была почти на 48% ниже при 80 кВт по сравнению со стандартными 120 кВт

сканами (135,5 против 282,2 мГр/см). Исследователи пришли к выводу, что КТ на низких киловольтах (80 кВт) обладает высокой разрешающей способностью, обеспечивая хорошую точность диагностики для рутинной клинической практики, а также позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на пациента [42].

В ряде других исследований были получены похожие данные, свидетельствующие об улучшении визуализации первичного рака области головы и шеи в ходе постпроцессинга данных ДЭКТ с двумя источниками энергии при построении нелинейного смешивания изображений, по сравнению с линейным смешиванием изображений на низких и высоких энергиях — 80/140 кВт [43]. По мнению S. Lam и соавт. [44], наиболее хорошая визуализация мягких тканей области головы и шеи на виртуальных монохроматических изображениях — на 65 кЭв, тогда как оптимальное соотношение контраст–шум для визуализации плоскоклеточного рака — на 40 кЭв. Это связано с разницей затухания сигнала от опухоли и непоражённых окружающих мягких тканей ($p=0,03$).

Группа учёных из Китая изучала возможности ДЭКТ в выявлении и дифференциальной диагностике метастатически поражённых шейных лимфоузлов при плоскоклеточном раке области головы и шеи и различных видах лимфопролиферативных заболеваний. Они пришли к выводу, что оптимальная визуализация поражённых лимфоузлов достигалась на моноэнергетических изображениях 70 кЭв. Дизайн работы также учитывал наклон спектральной кривой рентгенопроницаемости мягких тканей для молекул йода в зависимости от значения кЭв [45]. По данным F. Fu с соавт. [46], виртуальные не-контрастные изображения при визуализации метастатически поражённых шейных лимфоузлов, полученные в ходе постпроцессинга ДЭКТ, сопоставимы по качеству с полноценным нативным исследованием. При этом такие изображения имеют более низкую эффективную дозу облучения пациента в сравнении со стандартным нативным исследованием ($p < 0,05$). Сочетание ДЭКТ с внутривенным контрастированием и последующим построением виртуальных нативных изображений позволяет обеспечить адекватную визуализацию вторично поражённых лимфатических узлов с более низкой лучевой нагрузкой на пациента [46].

Автор из Канады R. Forghani [47], сравнивая реконструкции и возможности постобработки методами ДЭКТ с одним источником энергии и быстрым переключением киловольтаж (кВт) на рентгеновской трубке и ДЭКТ с двумя источниками энергии, предложила использовать постпроцессинг для оптимальной визуализации мягких тканей шеи. Виртуальные моноэнергетические реконструкции для всех вариантов сканирования области шеи — на 65 и 40 кЭв минимум, для диагностики опухолей гортани — аналогичные реконструкции и построение йодных карт, а также виртуальные моноэнергетические реконструкции на 95 кЭв (или на более высоких

значениях) для диагностики опухолей гортани. Все вышеперечисленное, за исключением йодных карт, автор предлагает использовать для визуализации опухолей полости рта и ротоглотки и уменьшения дентальных артефактов [47]. Похожие данные приводит и другой коллектив учёных [48].

Изучение дифференциальной диагностики спектральной томографии в исключении остаточной или рецидивной опухоли после специального лечения приводится в работе международной группы авторов. Так, по данным небольшого когортного исследования Н. Yamauchi и соавт. [49], при сравнении виртуальных моноэнергетических реконструкций на 40 и 70 кЭв, первые позволяют лучше проводить дифференциальную диагностику рецидивной или остаточной опухоли от доброкачественных изменений, обусловленных проведённым лечением. По данным L. Yang и соавт. [50] отмечены отличия в концентрации йода, воды и наклона спектральной кривой в поражённых шейных лимфоузлах у пациентов с разными нозологическими группами заболеваний, а именно раком щитовидной и слюнных желёз, лимфомами и плоскоклеточным раком.

M.S. May и соавт. [51] проводили сравнение двухэнергетического и моноэнергетического сканирования (70 кВт) на ДЭКТ-сканере с двумя источниками энергии у пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями области головы и шеи: первый позволяет лучше визуализировать границы опухоли при построении моноэнергетических реконструкций на 40 кЭв. Выполнение моноэнергетического сканирования на 70 кВт целесообразно для уменьшения артефактов при наличии металлических имплантатов в полости рта. Похожие результаты при сравнении двухэнергетического и стандартного КТ-сканирования пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи получила группа учёных из Канады [52].

По мнению R. Forghani и соавт. [53–55], различные реконструкции ДЭКТ в сочетании с последующим количественным анализом могут потенциально улучшить характеристики оценки ткани и визуализацию опухоли, включая инвазию процесса в анатомические структуры, что может оказать влияние на тактику ведения пациента. L. Yang и соавт. [56] с помощью ДЭКТ оценивали терапевтический ответ на химиолучевую терапию в двух группах пациентов, страдающих раком гортани и гортаноглотки с полной и неполной ремиссией. Спектральная кривая имела разный наклон в зависимости от наличия или отсутствия остаточной опухоли. Проведённый ROC-анализ диагностической эффективности показал площадь под кривой 0,83. Эта группа других учёных, оценивая эффект до и после лучевой терапии по поводу рака пищевода, предположила, что построение йодных карт при постпроцессинге ДЭКТ позволяет оценивать концентрацию йода в обоих случаях. Это даёт возможность оценивать эффект химиолучевой терапии, избегая при этом увеличения дозы облучения в процессе лечения [57].

Был предложен интересный способ оценки рака носоглотки посредством ДЭКТ за счёт измерения концентрации наночастиц золота, прикреплённых к фолиевой кислоте в качестве линкера. Особенность ДЭКТ состоит в возможности декомпозировать исследуемый материал, что позволяет разделять и идентифицировать различные элементы в исследуемых тканях, в частности наночастицы золота. Данный способ диагностики является фактически молекулярной таргетной визуализацией раковых клеток носоглотки [58].

В последнее время приобретает значение «машинное обучение» при раке области головы и шеи. Одна группа авторов описывает преимущества автоматизированного мультиэнергетического текстурного анализа мягких тканей всех серий изображений в сравнении с анализом отдельных моноэнергетических реконструкций на предмет прогнозирования локорегионального метастатического поражения лимфатических узлов [59]. Другой коллектив учёных изучал возможности ДЭКТ в оценке лимфатических узлов области шеи при различных неопластических поражениях, включая лимфопролиферативные заболевания, с применением машинного обучения [60]. Данное направление представляет научный и практический интерес и требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дополнение обследования пациентов с подозрением на рак области головы и шеи ДЭКТ с внутривенным болюсным контрастированием позволяет получить более подробную информацию в сравнении с обычной контрастной МСКТ. Метод ДЭКТ позволяет декомпозировать получаемые изображения на лежащие в их основе материалы, в частности получать как изолированные, так и смешанные йодные карты области интереса — опухолей и метастатически поражённых регионарных лимфатических узлов. Данная информация может иметь диагностическую ценность при динамическом обследовании пациентов после проведённого специального противоопухолевого лечения, в частности дистанционной лучевой, химио- и иммунотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В.С. Петровичев — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; М.В. Неклюдова — обзор литературы, подготовка и написание текста статьи; В.Е. Сеницын — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка

и редактирование статьи; И.Г. Никитин — сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Благодарности. Авторы выражают благодарность Наталии Георгиевне Покровской за помощь в стилистическом редактировании текста статьи.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. V.S. Petrovichev — literature review, collection and analysis of literary sources, text writing and article editing; M.V. Neklyudova — review of literature, preparation and writing of the text of the article; V.E. Sinitsyn — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and editing of the article; I.G. Nikitin — collection and analysis of literary sources, article editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to Nataliya G. Pokrovskaya for support in stylistic editing of the article text.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68, N 6. P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Социально значимые заболевания населения России в 2018 году. Статистические материалы. Москва, 2019. С. 15–17.
3. Pynnonen M.A., Gillespie M.B., Roman B., et al. Clinical practice guideline: evaluation of the neck mass in adults // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017. Vol. 157, N 2, Suppl. P. S1–S30. doi: 10.1177/0194599817722550
4. Mannelli G., Cecconi L., Gallo O. Laryngeal preneoplastic lesions and cancer: challenging diagnosis. Qualitative literature review and meta-analysis // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016. Vol. 106. P. 64–90. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.07.004
5. Hinthér A., Samson N., Lau H., et al. Volumetric changes in pharyngeal structures following head and neck cancer chemoradiation therapy // *The Laryngoscope*. 2020. Vol. 130, N 3. P. 597–602. doi: 10.1002/lary.28164
6. Baxi S.S., Dunn L.A., Burtneß B.A. Amidst the excitement: A cautionary tale of immunotherapy, pseudoprogression and head and neck squamous cell carcinoma // *Oral Oncology*. 2016. Vol. 62. P. 147–148. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.007
7. Szturcz P., Vermorken J.B. Immunotherapy in head and neck cancer: aiming at EXTREME precision // *BMC Med*. 2017. Vol. 15, N 1. P. 110. doi: 10.1186/s12916-017-0879-4
8. Abgral R., Querellou S., Potard G., et al. Does 18f-fdg pet/ct improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? // *Journal of Nuclear Medicine*. 2008. Vol. 50, N 1. P. 24–29. doi: 10.2967/jnumed.108.055806
9. Greven KM, Williams DW, Keyes JW, et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation // *Cancer*. 1994. Vol. 74, N 4. P. 1355–1359. doi: 10.1002/1097-0142(19940815)74:4<1355::aid-cnrcr2820740428>3.0.co;2-i
10. Widmann G., Henninger B., Kremser C., Jaschke W. MRI sequences in head & neck radiology – state of the art // *Fortschr Röntgenstr.* 2017. Vol. 189, N 5. P. 413–422. doi: 10.1055/s-0043-103280
11. Dai Y.L., King A.D. State of the art MRI in head and neck cancer // *Clinical Radiology*. 2018. Vol. 73, N 1. P. 45–59. doi: 10.1016/j.crad.2017.05.020
12. Genant H.K., Boyd D. Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography // *Investigative Radiology*. 1977. Vol. 12, N 6. P. 545–551. doi: 10.1097/00004424-197711000-00015
13. Raymakers J.A., Hoekstra O., van Putten J., et al. Fracture prevalence and bone mineral mass in osteoporosis measured with computed tomography and dual energy photon absorptiometry // *Skeletal Radiol*. 1986. Vol. 15, N 3. P. 191–197. doi: 10.1007/BF00354059
14. Tawfik A.M., Kerl J.M., Razek A.A., et al. Image quality and radiation dose of dual-energy CT of the head and neck compared with a standard 120-kVp acquisition // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011. Vol. 32, N 11. P. 1994–1999. doi: 10.3174/ajnr.A2654
15. Deng K., Liu C., Ma R., et al. Clinical evaluation of dual-energy bone removal in CT angiography of the head and neck: comparison with conventional bone-subtraction CT angiography // *Clinical Radiology*. 2009. Vol. 64, N 5. P. 534–541. doi: 10.1016/j.crad.2009.01.007
16. Lell M.M., Kramer M., Klotz E., et al. Carotid computed tomography angiography with automated bone suppression: a comparative study between dual energy and bone subtraction techniques // *Investigative Radiology*. 2009. Vol. 44, N 6. P. 322–328. doi: 10.1097/RLI.0b013e31819e8ad9
17. Thomas C., Korn A., Krauss B., et al. Automatic bone and plaque removal using dual energy CT for head and neck angiography: Feasibility and initial performance evaluation // *European Journal of Radiology*. 2010. Vol. 76, N 1. P. 61–67. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.05.004
18. Lell M.M., Hinkmann F., Nkenke E., et al. Dual energy CTA of the supraaortic arteries: Technical improvements with a novel dual source CT system // *European Journal of Radiology*. 2010. Vol. 76, N 2. P. e6–e12. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.09.022
19. Chen Y., Xue H., Liu W., et al. [Dual-energy computed tomographic angiography of head and neck arteries with different contrast material doses in second generation dual-source computed tomography system] // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2010. Vol. 32, N 6. P. 628–633. doi: 10.3881/j.issn.1000.503X.2010.06.008
20. Korn A., Fenchel M., Bender B., et al. High-pitch dual-source CT angiography of supra-aortic arteries: assessment of image quality

- and radiation dose // *Neuroradiology*. 2013. Vol. 55, N 4. P. 423–430. doi: 10.1007/s00234-012-1120-y
21. Chen Y., Xue H., Jin Z., et al. 128-slice accelerated-pitch dual energy ct angiography of the head and neck: comparison of different low contrast medium volumes // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, N 11. P. e80939. doi: 10.1371/journal.pone.0080939
22. Korn A., Bender B., Schabel C., et al. Dual-source dual-energy ct angiography of the supra-aortic arteries with tin filter // *Academic Radiology*. 2015. Vol. 22, N 6. P. 708–713. doi: 10.1016/j.acra.2015.01.016
23. Kaemmerer N., Brand M., Hammon M., et al. Dual-energy computed tomography angiography of the head and neck with single-source computed tomography: a new technical (Split filter) approach for bone removal // *Invest Radiol*. 2016. Vol. 51, N 10. P. 618–623. doi: 10.1097/RLI.0000000000000290
24. Ma G., Yu Y., Duan H., et al. Subtraction CT angiography in head and neck with low radiation and contrast dose dual-energy spectral CT using rapid kV-switching technique // *BJR*. 2018. P. 20170631. doi: 10.1259/bjr.20170631
25. Wu Q., Shi D., Cheng T., et al. Improved display of cervical intervertebral discs on water (Iodine) images: incidental findings from single-source dual-energy CT angiography of head and neck arteries // *Eur Radiol*. 2019. Vol. 29, N 1. P. 153–160. doi: 10.1007/s00330-018-5603-z
26. Schwahofer A., Bär E., Kuchenbecker S., et al. The application of metal artifact reduction (MAR) in CT scans for radiation oncology by monoenergetic extrapolation with a DECT scanner // *Zeitschrift für Medizinische Physik*. 2015. Vol. 25, N 4. P. 314–325. doi: 10.1016/j.zemedi.2015.05.004
27. Weiß J., Schabel C., Bongers M., et al. Impact of iterative metal artifact reduction on diagnostic image quality in patients with dental hardware // *Acta Radiol*. 2017. Vol. 58, N 3. P. 279–285. doi: 10.1177/0284185116646144
28. Große Hokamp N., Laukamp K.R., Lennartz S., et al. Artifact reduction from dental implants using virtual monoenergetic reconstructions from novel spectral detector CT // *European Journal of Radiology*. 2018. Vol. 104. P. 136–142. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.04.018
29. Nair J.R., DeBlois F., Ong T., et al. Dual-energy ct: balance between iodine attenuation and artifact reduction for the evaluation of head and neck cancer // *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2017. Vol. 41, N 6. P. 931–936. doi: 10.1097/RCT.0000000000000617
30. Liao E., Srinivasan A. Applications of dual-energy computed tomography for artifact reduction in the head, neck, and spine // *Neuroimaging Clinics of North America*. 2017. Vol. 27, N 3. P. 489–497. doi: 10.1016/j.nic.2017.04.004
31. Vogl T.J., Schulz B., Bauer R.W., et al. Dual-energy ct applications in head and neck imaging // *American Journal of Roentgenology*. 2012. Vol. 199, N 5, Suppl. P. S34–S39. doi: 10.2214/AJR.12.9113
32. Srinivasan A., Parker R.A., Manjunathan A., et al. Differentiation of benign and malignant neck pathologies: preliminary experience using spectral computed tomography // *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2013. Vol. 37, N 5. P. 666–672. doi: 10.1097/RCT.0b013e3182976365
33. Tawfik A.M., Razek A.A., Kerl J.M., et al. Comparison of dual-energy CT-derived iodine content and iodine overlay of normal, inflammatory and metastatic squamous cell carcinoma cervical lymph nodes // *Eur Radiol*. 2014. Vol. 24, N 3. P. 574–580. doi: 10.1007/s00330-013-3035-3
34. Kuno H., Onaya H., Fujii S., et al. Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT // *European Journal of Radiology*. 2014. Vol. 83, N 1. P. e23–e35. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.10.022
35. Toepker M., Czerny C., Ringl H., et al. Can dual-energy CT improve the assessment of tumor margins in oral cancer? // *Oral Oncology*. 2014. Vol. 50, N 3. P. 221–227. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.001
36. Ginat D.T., Mayich M., Daftari-Besheli L., Gupta R. Clinical applications of dual-energy CT in head and neck imaging // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016. Vol. 273, N 3. P. 547–553. doi: 10.1007/s00405-014-3417-4
37. Tawfik A.M., Kerl J.M., Bauer R.W., et al. Dual-energy CT of head and neck cancer: average weighting of low- and high-voltage acquisitions to improve lesion delineation and image quality –initial clinical experience // *Investigative Radiology*. 2012. Vol. 47, N 5. P. 306–311. doi: 10.1097/RLI.0b013e31821e3062
38. Li M., Zheng X., Li J., et al. Dual-energy computed tomography imaging of thyroid nodule specimens: comparison with pathologic findings // *Investigative Radiology*. 2012. Vol. 47, N 1. P. 58–64. doi: 10.1097/RLI.0b013e318229fef3
39. Kuno H., Onaya H., Iwata R., et al. Evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma with dual-energy CT // *Radiology*. 2012. Vol. 265, N 2. P. 488–496. doi: 10.1148/radiol.12111719
40. Forghani R., Levental M., Gupta R., et al. Different spectral hounsfield unit curve and high-energy virtual monochromatic image characteristics of squamous cell carcinoma compared with nonossified thyroid cartilage // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015. Vol. 36, N 6. P. 1194–1200. doi: 10.3174/ajnr.A4253
41. Kuno H., Sakamaki K., Fujii S., et al. Comparison of MR imaging and dual-energy CT for the evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018. Vol. 39, N 3. P. 524–531. doi: 10.3174/ajnr.A5530
42. Wichmann J.L., Kraft J., Nöske E.M., et al. Low-tube-voltage 80-kVp neck CT: evaluation of diagnostic accuracy and interobserver agreement // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014. Vol. 35, N 12. P. 2376–2381. doi: 10.3174/ajnr.A4052
43. Scholtz J.E., Hüsters K., Kaup M., et al. Non-linear image blending improves visualization of head and neck primary squamous cell carcinoma compared to linear blending in dual-energy CT // *Clinical Radiology*. 2015. Vol. 70, N 2. P. 168–175. doi: 10.1016/j.crad.2014.10.018
44. Lam S., Gupta R., Levental M., et al. Optimal virtual monochromatic images for evaluation of normal tissues and head and neck cancer using dual-energy CT // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015. Vol. 36, N 8. P. 1518–1524. doi: 10.3174/ajnr.A4314
45. Wang X., Zhao Y., Wu N., et al. [Application of single-source dual-energy spectral CT in differentiating lymphoma and metastatic lymph nodes in the head and neck] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2015. Vol. 37, N 5. P. 361–366.
46. Fu F., He A., Zhang Y., et al. Dual-energy virtual noncontrast imaging in diagnosis of cervical metastasis lymph nodes // *J Can Res Ther*. 2015. Vol. 11, N 6. P. 202. doi: 10.4103/0973-1482.168185
47. Forghani R. Advanced dual-energy CT for head and neck cancer imaging // *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2015. Vol. 15, N 12. P. 1489–1501. doi: 10.1586/14737140.2015.1108193
48. Lam S., Gupta R., Kelly H., et al. Multiparametric evaluation of head and neck squamous cell carcinoma using a

single-source dual-energy CT with fast kVp switching: state of the art // *Cancers*. 2015. Vol. 7, N 4. P. 2201–2216. doi: 10.3390/cancers7040886

49. Yamauchi H., Buehler M., Goodsitt M.M., et al. Dual-energy CT-based differentiation of benign posttreatment changes from primary or recurrent malignancy of the head and neck: comparison of spectral hounsfield units at 40 and 70 keV and iodine concentration // *American Journal of Roentgenology*. 2016. Vol. 206, N 3. P. 580–587. doi: 10.2214/AJR.15.14896

50. Yang L., Luo D., Li L., et al. Differentiation of malignant cervical lymphadenopathy by dual-energy CT: a preliminary analysis // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6, N 1. P. 31020. doi: 10.1038/srep31020

51. May M.S., Bruegel J., Brand M., et al. Computed tomography of the head and neck region for tumor staging – comparison of dual-source, dual-energy and low-kilovolt, single-energy acquisitions // *Invest Radiol*. 2017. Vol. 52, N 9. P. 522–528. doi: 10.1097/RLI.0000000000000377

52. Forghani R., Kelly H., Yu E., et al. Low-energy virtual monochromatic dual-energy computed tomography images for the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma: a study of tumor visibility compared with single-energy computed tomography and user acceptance // *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2017. Vol. 41, N 4. P. 565–571. doi: 10.1097/RCT.0000000000000571

53. Forghani R., Kelly H.R., Curtin H.D. Applications of dual-energy computed tomography for the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma // *Neuroimaging Clinics of North America*. 2017. Vol. 27, N 3. P. 445–459. doi: 10.1016/j.nic.2017.04.001

54. Pérez-Lara A., Forghani R. Spectral computed tomography // *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2018. Vol. 26, N 1. P. 1–17. doi: 10.1016/j.mric.2017.08.001

55. Forghani R., Mukherji S.K. Advanced dual-energy CT applications for the evaluation of the soft tissues of the neck // *Clinical Radiology*. 2018. Vol. 73, N 1. P. 70–80. doi: 10.1016/j.crad.2017.04.002

56. Yang L., Luo D., Yi J., et al. Therapy effects of advanced hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma: evaluated using dual-energy CT quantitative parameters // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 9064. doi: 10.1038/s41598-018-27341-0

57. Ge X., Yu J., Wang Z., et al. Comparative study of dual energy CT iodine imaging and standardized concentrations before and after chemoradiotherapy for esophageal cancer // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, N 1. P. 1120. doi: 10.1186/s12885-018-5058-2

58. Khademi S., Sarkar S., Shakeri-Zadeh A., et al. Dual-energy CT imaging of nasopharyngeal cancer cells using multifunctional gold nanoparticles // *IET nanobiotechnol*. 2019. Vol. 13, N 9. P. 957–961. doi: 10.1049/iet-nbt.2019.0067

59. Forghani R., Chatterjee A., Reinhold C., et al. Head and neck squamous cell carcinoma: prediction of cervical lymph node metastasis by dual-energy CT texture analysis with machine learning // *Eur Radiol*. 2019. Vol. 29, N 11. P. 6172–6181. doi: 10.1007/s00330-019-06159-y

60. Seidler M., Forghani B., Reinhold C., et al. Dual-energy CT texture analysis with machine learning for the evaluation and characterization of cervical lymphadenopathy // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2019. Vol. 17. P. 1009–1015. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.004

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492

2. Socially significant diseases of the Russian population in 2018. Statistical materials. Moscow; 2019. P. 15–17. (In Russ).

3. Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, et al. Clinical practice guideline: evaluation of the neck mass in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157(2 Suppl):S1–S30. doi: 10.1177/014599817722550

4. Mannelli G, Cecconi L, Gallo O. Laryngeal preneoplastic lesions and cancer: challenging diagnosis. Qualitative literature review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology Hematology*. 2016;106:64–90. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.07.004

5. Hinther A, Samson N, Lau H, et al. Volumetric changes in pharyngeal structures following head and neck cancer chemoradiation therapy. *The Laryngoscope*. 2020;130(3):597–602. doi: 10.1002/lary.28164

6. Baxi SS, Dunn LA, Burtneiss BA. Amidst the excitement: A cautionary tale of immunotherapy, pseudoprogression and head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2016;62:147–148. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.007

7. Szturcz P, Vermorken JB. Immunotherapy in head and neck cancer: aiming at EXTREME precision. *BMC Med*. 2017;15(1):110. doi: 10.1186/s12916-017-0879-4

8. Abgral R, Querellou S, Potard G, et al. Does 18F-fdg pet/ct improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck

squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;50(1):24–29. doi: 10.2967/jnumed.108.055806

9. Greven KM, Williams DW, Keyes JW, et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer*. 1994;74(4):1355–1359. doi: 10.1002/1097-0142(19940815)74:4<1355::aid-cnrcr2820740428>3.0.co;2-i

10. Widmann G, Henninger B, Kremser C, Jaschke W. MRI sequences in head & neck radiology – state of the art. *Fortschr Röntgenstr*. 2017;189(05):413–422. doi: 10.1055/s-0043-103280

11. Dai YL, King AD. State of the art MRI in head and neck cancer. *Clinical Radiology*. 2018;73(1):45–59. doi: 10.1016/j.crad.2017.05.020

12. Genant HK, Boyd D. Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography. *Investigative Radiology*. 1977;12(6):545–551. doi: 10.1097/00004424-197711000-00015

13. Raymakers JA, Hoekstra O, van Putten J, et al. Fracture prevalence and bone mineral mass in osteoporosis measured with computed tomography and dual energy photon absorptiometry. *Skeletal Radiol*. 1986;15(3):191–197. doi: 10.1007/BF00354059

14. Tawfik AM, Kerl JM, Razek AA, et al. Image quality and radiation dose of dual-energy CT of the head and neck compared with a standard 120-kVp acquisition. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(11):1994–1999. doi: 10.3174/ajnr.A2654

15. Deng K, Liu C, Ma R, et al. Clinical evaluation of dual-energy bone removal in CT angiography of the head and neck: comparison with conventional bone-subtraction CT angiography. *Clinical Radiology*. 2009;64(5):534–541. doi: 10.1016/j.crad.2009.01.007

16. Lell MM, Kramer M, Klotz E, et al. Carotid computed tomography angiography with automated bone suppression: a comparative study between dual energy and bone subtraction techniques. *Investigative Radiology*. 2009;44(6):322–328. doi: 10.1097/RLI.0b013e31819e8ad9
17. Thomas C, Korn A, Krauss B, et al. Automatic bone and plaque removal using dual energy CT for head and neck angiography: Feasibility and initial performance evaluation. *European Journal of Radiology*. 2010;76(1):61–67. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.05.004
18. Lell MM, Hinkmann F, Nkenke E, et al. Dual energy CTA of the supraaortic arteries: Technical improvements with a novel dual source CT system. *European Journal of Radiology*. 2010;76(2):e6–e12. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.09.022
19. Chen Y, Xue H, Liu W, et al. [Dual-energy computed tomographic angiography of head and neck arteries with different contrast material doses in second generation dual-source computed tomography system]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2010;32(6):628–633. doi: 10.3881/j.issn.1000.503X.2010.06.008
20. Korn A, Fenchel M, Bender B, et al. High-pitch dual-source CT angiography of supra-aortic arteries: assessment of image quality and radiation dose. *Neuroradiology*. 2013;55(4):423–430. doi: 10.1007/s00234-012-1120-y
21. Chen Y, Xue H, Jin Z, et al. 128-slice accelerated-pitch dual energy ct angiography of the head and neck: comparison of different low contrast medium volumes. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e80939. doi: 10.1371/journal.pone.0080939
22. Korn A, Bender B, Schabel C, et al. Dual-source dual-energy ct angiography of the supra-aortic arteries with tin filter. *Academic Radiology*. 2015;22(6):708–713. doi: 10.1016/j.acra.2015.01.016
23. Kaemmerer N, Brand M, Hammon M, et al. Dual-energy computed tomography angiography of the head and neck with single-source computed tomography: a new technical (Split filter) approach for bone removal. *Invest Radiol*. 2016;51(10):618–623. doi: 10.1097/RLI.0000000000000290
24. Ma G, Yu Y, Duan H, et al. Subtraction CT angiography in head and neck with low radiation and contrast dose dual-energy spectral CT using rapid kV-switching technique. *BJR*. 2018;20170631. doi: 10.1259/bjr.20170631
25. Wu Q, Shi D, Cheng T, et al. Improved display of cervical intervertebral discs on water (Iodine) images: incidental findings from single-source dual-energy CT angiography of head and neck arteries. *Eur Radiol*. 2019;29(1):153–160. doi: 10.1007/s00330-018-5603-z
26. Schwahofer A, Bär E, Kuchenbecker S, et al. The application of metal artifact reduction (Mar) in CT scans for radiation oncology by monoenergetic extrapolation with a DECT scanner. *Zeitschrift für Medizinische Physik*. 2015;25(4):314–325. doi: 10.1016/j.zemedi.2015.05.004
27. Weiß J, Schabel C, Bongers M, et al. Impact of iterative metal artifact reduction on diagnostic image quality in patients with dental hardware. *Acta Radiol*. 2017;58(3):279–285. doi: 10.1177/0284185116646144
28. Große Hokamp N, Laukamp KR, Lennartz S, et al. Artifact reduction from dental implants using virtual monoenergetic reconstructions from novel spectral detector CT. *European Journal of Radiology*. 2018;104:136–142. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.04.018
29. Nair JR, DeBlois F, Ong T, et al. Dual-energy ct: balance between iodine attenuation and artifact reduction for the evaluation of head and neck cancer. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2017;41(6):931–936. doi: 10.1097/RCT.0000000000000617
30. Liao E, Srinivasan A. Applications of dual-energy computed tomography for artifact reduction in the head, neck, and spine. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2017;27(3):489–497. doi: 10.1016/j.nic.2017.04.004
31. Vogl TJ, Schulz B, Bauer RW, et al. Dual-energy ct applications in head and neck imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2012;199(5 Suppl):S34–S39. doi: 10.2214/AJR.12.9113
32. Srinivasan A, Parker RA, Manjunathan A, et al. Differentiation of benign and malignant neck pathologies: preliminary experience using spectral computed tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2013;37(5):666–672. doi: 10.1097/RCT.0b013e3182976365
33. Tawfik AM, Razek AA, Kerl JM, et al. Comparison of dual-energy CT-derived iodine content and iodine overlay of normal, inflammatory and metastatic squamous cell carcinoma cervical lymph nodes. *Eur Radiol*. 2014;24(3):574–580. doi: 10.1007/s00330-013-3035-3
34. Kuno H, Onaya H, Fujii S, et al. Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT. *European Journal of Radiology*. 2014;83(1):e23–e35. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.10.022
35. Toepker M, Czerny C, Ringl H, et al. Can dual-energy CT improve the assessment of tumor margins in oral cancer? *Oral Oncology*. 2014;50(3):221–227. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.001
36. Ginat DT, Mayich M, Daftari-Besheli L, Gupta R. Clinical applications of dual-energy CT in head and neck imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(3):547–553. doi: 10.1007/s00405-014-3417-4
37. Tawfik AM, Kerl JM, Bauer RW, et al. Dual-energy CT of head and neck cancer: average weighting of low- and high-voltage acquisitions to improve lesion delineation and image quality –initial clinical experience. *Investigative Radiology*. 2012;47(5):306–311. doi: 10.1097/RLI.0b013e31821e3062
38. Li M, Zheng X, Li J, et al. Dual-energy computed tomography imaging of thyroid nodule specimens: comparison with pathologic findings. *Investigative Radiology*. 2012;47(1):58–64. doi: 10.1097/RLI.0b013e318229fef3
39. Kuno H, Onaya H, Iwata R, et al. Evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma with dual-energy CT. *Radiology*. 2012;265(2):488–496. doi: 10.1148/radiol.12111719
40. Forghani R, Levental M, Gupta R, et al. Different spectral hounsfield unit curve and high-energy virtual monochromatic image characteristics of squamous cell carcinoma compared with nonossified thyroid cartilage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(6):1194–1200. doi: 10.3174/ajnr.A4253
41. Kuno H, Sakamaki K, Fujii S, et al. Comparison of MR imaging and dual-energy CT for the evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(3):524–531. doi: 10.3174/ajnr.A5530
42. Wichmann JL, Kraft J, Nöske EM, et al. Low-tube-voltage 80-kvp neck ct: evaluation of diagnostic accuracy and interobserver agreement. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(12):2376–2381. doi: 10.3174/ajnr.A4052
43. Scholtz JE, Hüsters K, Kaup M, et al. Non-linear image blending improves visualization of head and neck primary squamous cell carcinoma compared to linear blending in dual-energy CT. *Clinical Radiology*. 2015;70(2):168–175. doi: 10.1016/j.crad.2014.10.018
44. Lam S, Gupta R, Levental M, et al. Optimal virtual monochromatic images for evaluation of normal tissues and head and neck cancer

using dual-energy CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(8):1518–1524. doi: 10.3174/ajnr.A4314

45. Wang X, Zhao Y, Wu N, et al. [Application of single-source dual-energy spectral CT in differentiating lymphoma and metastatic lymph nodes in the head and neck]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2015;37(5):361–366.

46. Fu F, He A, Zhang Y, et al. Dual-energy virtual noncontrast imaging in diagnosis of cervical metastasis lymph nodes. *J Can Res Ther.* 2015;11(6):202. doi: 10.4103/0973-1482.168185

47. Forghani R. Advanced dual-energy CT for head and neck cancer imaging. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2015;15(12):1489–1501. doi: 10.1586/14737140.2015.1108193

48. Lam S, Gupta R, Kelly H, et al. Multiparametric evaluation of head and neck squamous cell carcinoma using a single-source dual-energy CT with fast kVp switching: state of the art. *Cancers.* 2015;7(4):2201–2216. doi: 10.3390/cancers7040886

49. Yamauchi H, Buehler M, Goodsitt MM, et al. Dual-energy CT-based differentiation of benign posttreatment changes from primary or recurrent malignancy of the head and neck: comparison of spectral hounsfield units at 40 and 70 keV and iodine concentration. *American Journal of Roentgenology.* 2016;206(3):580–587. doi: 10.2214/AJR.15.14896

50. Yang L, Luo D, Li L, et al. Differentiation of malignant cervical lymphadenopathy by dual-energy CT: a preliminary analysis. *Sci Rep.* 2016;6(1):31020. doi: 10.1038/srep31020

51. May MS, Bruegel J, Brand M, et al. Computed tomography of the head and neck region for tumor staging – comparison of dual-source, dual-energy and low-kilovolt, single-energy acquisitions. *Invest Radiol.* 2017;52(9):522–528. doi: 10.1097/RLI.0000000000000377

52. Forghani R, Kelly H, Yu E, et al. Low-energy virtual monochromatic dual-energy computed tomography images for the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma: a study of tumor visibility compared with single-energy computed tomography

and user acceptance. *Journal of Computer Assisted Tomography.* 2017;41(4):565–571. doi: 10.1097/RCT.0000000000000571

53. Forghani R, Kelly HR, Curtin HD. Applications of dual-energy computed tomography for the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma. *Neuroimaging Clinics of North America.* 2017;27(3):445–459. doi: 10.1016/j.nic.2017.04.001

54. Pérez-Lara A, Forghani R. Spectral computed tomography. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America.* 2018;26(1):1–17. doi: 10.1016/j.mric.2017.08.001

55. Forghani R, Mukherji SK. Advanced dual-energy CT applications for the evaluation of the soft tissues of the neck. *Clinical Radiology.* 2018;73(1):70–80. doi: 10.1016/j.crad.2017.04.002

56. Yang L, Luo D, Yi J, et al. Therapy effects of advanced hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma: evaluated using dual-energy CT quantitative parameters. *Sci Rep.* 2018;8(1):9064. doi: 10.1038/s41598-018-27341-0

57. Ge X, Yu J, Wang Z, et al. Comparative study of dual energy CT iodine imaging and standardized concentrations before and after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1120. doi: 10.1186/s12885-018-5058-2

58. Khademi S, Sarkar S, Shakeri-Zadeh A, et al. Dual-energy CT imaging of nasopharyngeal cancer cells using multifunctional gold nanoparticles. *IET nanobiotechnol.* 2019;13(9):957–961. doi: 10.1049/iet-nbt.2019.0067

59. Forghani R, Chatterjee A, Reinhold C, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: prediction of cervical lymph node metastasis by dual-energy CT texture analysis with machine learning. *Eur Radiol.* 2019;29(11):6172–6181. doi: 10.1007/s00330-019-06159-y

60. Seidler M, Forghani B, Reinhold C, et al. Dual-energy CT texture analysis with machine learning for the evaluation and characterization of cervical lymphadenopathy. *Computational and Structural Biotechnology Journal.* 2019;17:1009–1015. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.004

ОБ АВТОРАХ

* **Петровичев Виктор Сергеевич**, к.м.н.;

адрес: Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8391-2771>;

eLibrary SPIN: 7730-7420; e-mail: petrovi4ev@gmail.com

Неклюдова Марина Викторовна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4224-2975>;

eLibrary SPIN: 7450-6800; e-mail: mneklyudova@med-rf.ru

Синицын Валентин Евгеньевич, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>;

eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;

eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Victor S. Petrovichev**, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: 3 Ivan'kovskoe shosse, 125367, Moscow, Russia;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8391-2771>;

eLibrary SPIN: 7730-7420; e-mail: petrovi4ev@gmail.com

Marina V. Neklyudova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4224-2975>;

eLibrary SPIN: 7450-6800; e-mail: mneklyudova@med-rf.ru

Valentin E. Sinitsyn, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>;

eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;

eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77446>

К вопросу об этических аспектах внедрения систем искусственного интеллекта в здравоохранении

Д.Е. Шарова, В.В. Зинченко, Е.С. Ахмад, О.А. Мокиенко, А.В. Владзимирский, С.П. Морозов

Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Рассматриваются этические вопросы применения в ходе жизненного цикла систем искусственного интеллекта; представлена актуальная информация о мировых и отечественных тенденциях в этой сфере. Описан международный и национальный опыт в области этических вопросов применения систем искусственного интеллекта в здравоохранении; разобраны международные и национальные стратегии развития искусственного интеллекта в здравоохранении, где особое внимание уделяется национальному развитию, и выявлены основные тенденции, сходства и различия между стратегиями. Описаны также этические составляющие процесса клинических испытаний систем искусственного интеллекта в России, в рамках которых оцениваются их безопасность и эффективность. В рамках передового отечественного опыта по техническому регулированию систем искусственного интеллекта, аналогов которому нет в мире, представлены работы по унификации и стандартизации требований, используемые при разработке, тестировании и эксплуатации систем искусственного интеллекта в здравоохранении и уникальный опыт России в части сертификационных требований к медицинским изделиям, использующим технологии искусственного интеллекта.

Особо подчеркнута важность построения успешной системы здравоохранения в области технологий искусственного интеллекта, которая способствует укреплению доверия и соблюдению этических норм.

Ключевые слова: клиническая этика; искусственный интеллект; стандартизация; клинические испытания.

Как цитировать

Шарова Д.Е., Зинченко В.В., Ахмад Е.С., Мокиенко О.А., Владзимирский А.В., Морозов С.П. К вопросу об этических аспектах внедрения систем искусственного интеллекта в здравоохранении // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 3. С. 356–368. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77446>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77446>

On the issue of ethical aspects of the artificial intelligence systems implementation in healthcare

Daria S. Sharova, Viktoria V. Zinchenko, Ekaterina S. Akhmad, Olesia A. Mokienko, Anton V. Vladzimirsky, Sergey P. Morozov

Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article analyzes ethical issues inherent to different life-cycle stages of artificial intelligence systems and provides up-to-date information about global and domestic trends in this area. The international and national experience concerning ethical issues of artificial intelligence systems use in healthcare is described. In addition, the international and national strategies for the development of artificial intelligence in healthcare are analyzed focusing on the national development; and the main trends, similarities, and differences between strategies are identified. Furthermore, ethical components of the process of clinical trials to evaluate the safety and efficacy of artificial intelligence systems in Russia are described. Domestic state-of-the-art and globally unique experience in technical regulation of artificial intelligence systems are shown on unification papers and standardization of requirements for the development, testing, and operation of artificial intelligence systems in healthcare are presented, and unparalleled Russian experience in terms of certification requirements for artificial intelligence-based medical devices is demonstrated.

The article also summarizes the main conclusions and emphasizes the importance of a strong successful healthcare system based on artificial intelligence technologies that build trust and compliance with ethical standards.

Keywords: clinical ethics; artificial intelligence; standardization; clinical trial.

To cite this article

Sharova DS, Zinchenko VV, Akhmad ES, Mokienko OA, Vladzimirsky AV, Morozov SP. On the issue of ethical aspects of the artificial intelligence systems implementation in healthcare. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3)356–368. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77446>

Received: 06.08.2021

Accepted: 08.09.2021

Published: 22.09.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77446>

关于在医疗保健中实施人工智能系统的伦理方面

Daria S. Sharova, Viktoria V. Zinchenko, Ekaterina S. Akhmad, Olesia A. Mokienko,
Anton V. Vladzemyrskyy, Sergey P. Morozov

Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation

简评

考虑了人工智能系统在生命周期中使用的伦理问题，介绍了该领域世界和国内趋势的相关信息。描述了在医疗保健中使用人工智能系统的伦理问题领域的国际和国家经验；分析了医疗保健人工智能发展的国际和国家战略，特别关注国家发展，并确定了战略之间的主要趋势、异同。还描述了俄罗斯人工智能系统临床试验过程的伦理组成部分，并在其框架内评估了其安全性和有效性。人工智能系统技术监管方面国内先进经验的框架下，致力于在医疗领域人工智能系统的开发、测试和运行中使用的要求的统一和标准化，以及独特的人工智能系统的技术规范。介绍了俄罗斯在医疗器械认证要求方面的经验，使用人工智能技术。

特别强调了在人工智能技术领域建立成功的医疗保健系统的重要性，这有助于建立信任和遵守道德标准。

关键词：临床伦理； 人工智能； 标准化； 临床试验。

引用本文

Sharova DS, Zinchenko VV, Akhmad ES, Mokienko OA, Vladzemyrskyy AV, Morozov SP. 关于在医疗保健中实施人工智能系统的伦理方面. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3)356–368. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77446>

收到: 06.08.2021

接受: 08.09.2021

发布日期: 22.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Искусственный интеллект представляет собой комплекс технологических решений, позволяющий имитировать когнитивные функции человека (включая самообучение, поиск решений без заранее заданного алгоритма и достижение инсайта) и получать при выполнении конкретных практически значимых задач обработки данных результаты, сопоставимые как минимум с результатами интеллектуальной деятельности человека, согласно ГОСТ Р 59277-2020. Таким образом, системы на основе технологий искусственного интеллекта (СИИ) имеют определённые особенности, включая способность к «эволюции», работу с «новыми знаниями», что накладывает ответственность на общество по разработке новых этических норм в вопросах применения подобных систем (помощь врачу в диагностике заболеваний и принятии решений, в целом помощь в медицине). СИИ должны быть не только эффективными за счёт своих широких возможностей, но и безопасными, за что в свою очередь отвечают нормативное, в том числе этические нормы (создание этического кодекса, национальные и международные стандарты по этике в области технологий искусственного интеллекта в медицине) и техническое регулирование, которое активно обновляется и формируется. Несмотря на подобие чёрному ящику, СИИ, благодаря формирующимся отлаженным нормам и правилам работы с ними, не должны вызывать недоверия, ведь преимуществ использования технологий искусственного интеллекта гораздо больше, включая уменьшение кадрового дефицита и получение независимого второго мнения.

Развитие СИИ поднимает этические вопросы нового типа, касающиеся влияния на процессы принятия решений, взаимодействие в медицине, систему здравоохранения в целом [1]. В течение жизненного цикла СИИ важно соблюдать права человека, а для этого необходимо систематически обсуждать этические аспекты, а также устанавливать определённые этические нормы применения СИИ в глобальном масштабе [2].

Этическая часть характерна для всех этапов жизненного цикла СИИ, представляющего собой совокупность процессов — от разработки (научные, в том числе клинические исследования, проектирование, создание), эксплуатации (вывод на рынок, финансирование, техническое обслуживание, мониторинг и оценка эффективности, контроль работоспособности) и до вывода из эксплуатации. Особенно актуально рассмотрение этических вопросов в процессе жизненного цикла при взаимодействии объектов с СИИ, при этом под задействованными с СИИ объектами понимаются любые стороны, вовлечённые в этапы жизненного цикла СИИ, — юридические и физические лица (исследователи — научные сотрудники, врачи; специалисты по обработке данных; инженеры; специалисты в сфере информационных технологий;

коммерческие и государственные компании, университеты, научно-исследовательские центры и т.д.

Отдельно стоит отметить этический вопрос применения искусственного интеллекта в системах мирового [3] и отечественного здравоохранения [4]. СИИ, которые являются медицинским изделием, становится всё больше, поэтому необходимо исключить или максимально снизить возможность возникновения ошибок, связанных с применением медицинских и персональных данных пациентов, используемых для разработки и тестирования в области технологий искусственного интеллекта. Для выполнения указанных задач необходим доступ к достаточному объёму медицинских данных пациентов, которые соответствуют высоким стандартам качества (верифицированы должным образом) [5] и могут использоваться не только в прогнозировании заболевания, диагностике и оптимизации лечения [6], но и для внешних и внутренних тестирований алгоритмов [7]. Таким образом, для решения этических проблем, связанных с разработкой и внедрением СИИ в медицину, необходим комплекс решений, включающий регулирование со стороны государства, работу высококвалифицированных экспертов (инженеры, врачи, ИТ-специалисты и др.) и повышение уровня осведомлённости пациентов.

Цель данного обзора — представление имеющихся на данный момент документов, регламентирующих этические аспекты и нормы применения искусственного интеллекта в мире, в частности в отрасли здравоохранения, а также исследование нормативных правовых и технических регулирующих документов для СИИ в мире с представлением российского опыта первых национальных стандартов, которые будут контролировать разработку и применение технологий искусственного интеллекта в здравоохранении.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ И НАЦИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ В ОБЛАСТИ ЭТИЧЕСКИХ ВОПРОСОВ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Широко распространённое использование данных пациентов для обучения СИИ вызывает очевидные опасения по поводу обеспечения конфиденциальности данных. Сохранение баланса с целью улучшения медицинского обслуживания между вторичным использованием данных других пациентов и конфиденциальностью персональной информации вызывает ряд проблем. Например, на уровне отдельных пациентов проблемой является понимание, в какой степени их персональные данные подвергаются вторичному использованию

и какие элементы их задействованы; кто может получить доступ к их данным; насколько анонимность данных эффективна и полна; могут ли эти данные потенциально использоваться для нанесения им вреда; можно ли изменить их данные; используются ли их данные для финансовой выгоды других лиц и повлияет ли изменение политики конфиденциальности данных в ближайшем или отдалённом будущем на получаемую ими помощь [6]. На уровне медицинских учреждений, между которыми происходит обмен медицинскими данными, встаёт вопрос «осознания ответственности» за владение персональными данными пациентов, и может возникнуть препятствующая такому обмену проблема.

Вместе с тем в случае постановки врачом неверного диагноза при использовании СИИ не ясно, в какой степени каждая вовлечённая сторона (врач, учреждение, система здравоохранения или производитель СИИ) несёт этическую ответственность. Согласно существующим нормативным правовым актам [ст. 98 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»], ответственность за нарушение различных правовых норм в сфере охраны здоровья на данный момент времени лежит на медицинской организации и враче.

На государственном уровне ответственность за медицинские ошибки становится ещё более неоднозначной. СИИ могут не отвечать всем установленным к ним требованиям, существуют риски при применении диагностических медицинских устройств, в том числе СИИ. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) заявляет, что диагностические медицинские устройства могут нести определённые риски по пяти причинам [8]: увеличение ложноположительных результатов, приводящих к ненужным дополнительным процедурам; увеличение ложноотрицательных результатов (невозможность диагностировать заболевание); применение к неподходящим группам населения; неправомерное использование людьми; неисправность из-за неправильного вывода продукта (СИИ) на рынок. Таким образом, чтобы минимизировать риски, необходима прозрачная и налаженная система регулирования со стороны государства, что позволит частично снять (контролировать) этические вопросы применения СИИ на государственном уровне.

По определению, система регулирования — это ряд правил. В отношении продуктов, производимых промышленностью, таких как лекарственные средства, вакцины и устройства медицинского назначения, в том числе СИИ, роль правил состоит в том, чтобы ограничивать риск нанесения продуктом вреда (небезопасный продукт), риск несоответствия цели, для которой был предназначен продукт (неэффективный продукт), или риск несоответствия стандартам качества на основании глобального доклада Всемирной организации здравоохранения «Ethics and governance of artificial intelligence for

health» [9]. Национальное законодательство отвечает за разработку таких правил и создание условий, обеспечивающих выполнение этих законов. Среди тех, кто обязан следовать этим правилам, — производители и пользователи СИИ (медицинские организации, врачи и другой медицинский персонал). Например, производителю СИИ рекомендуется использовать принятую классификацию патологий согласно утверждённым тезаурусам и Международной классификации болезней либо наименование феноменов в соответствии с рекомендациями профильной ассоциации специалистов.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПОСТАВЛЕННЫХ ЭТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сформулировали принципы решения поставленных этических проблем [9], которые применимы к искусственному интеллекту в здравоохранении.

1. Защита автономности

С развитием искусственного интеллекта врачи начали высказывать опасения, что данные технологии смогут их заменить, однако предложенный принцип защиты автономности подразумевает, что СИИ должны разрабатываться для помощи в принятии решения и быть полностью контролируруемыми при эксплуатации медицинским персоналом. Кроме того, данный принцип подразумевает под собой уважение к защите данных и их конфиденциальности со стороны производителей СИИ, создателей наборов данных, правительствам стран и др., что должно быть закреплено в нормативных правовых актах. В России на территории Москвы введён экспериментальный режим обработки персональных данных (Федеральный закон от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных»), что позволило внести изменения в информированные согласия пациентов и обеспечить реализацию данного принципа. Кроме того, в 2020 году были инициированы изменения в нормативных правовых документах, связанных с медицинскими изделиями. Данные поправки обозначили роль СИИ как помощь в принятии врачебного решения, что позволило снять вопрос применения искусственного интеллекта без вмешательства врача.

2. Обеспечение безопасности и благополучия пациента

СИИ должны быть разработаны таким образом, чтобы не причинять физического и морального вреда пациенту. Они должны соответствовать утверждённым требованиям по безопасности, эффективности и качеству на протяжении всего периода эксплуатации. Предлагается, что для этих целей будут внедрены механизмы контроля качества и мониторинг, чтобы СИИ функционировали так, как это было предназначено. Были утверждены рекомендации Международного форума регуляторов медицинских изделий по выполнению клинической оценки программного обеспечения, являющегося медицинским изделием, которые адаптируются в России [10].

Ведутся также разработки стандартов протоколов и отчётов по результатам клинических исследований. Например, рандомизированные контролируемые испытания считаются золотым стандартом экспериментального дизайна для предоставления доказательств безопасности и эффективности СИИ. В связи с этим разработано расширение CONSORT-AI (Consolidated Standards of Reporting Trials — Artificial Intelligence) к стандартам CONSORT 2010 и SPIRIT-AI (Стандартные элементы протокола: рекомендации для интервенционных испытаний — Искусственный интеллект) [11].

3. Обеспечение прозрачности, объяснимости и понятности СИИ

Понятность СИИ включает обеспечение прозрачности и объяснимости. Производители СИИ должны демонстрировать прозрачность путём публикации и представления профессиональному сообществу данных о том, каким образом была разработана модель искусственного интеллекта, каков её сценарий применения, какие были параметры наборов данных, которые применяли для разработки и валидации СИИ, какие клинические исследования выполнены, чтобы показать эффективность СИИ [10].

Алгоритмы искусственного интеллекта, как и принцип обработки данных и принятия решения, должны быть объяснимы максимально возможно, чтобы информировать субъектов персональных данных, пациентов.

Указанный принцип понятности СИИ также связан с принципом обеспечения безопасности, т.к. требует раскрытия информации о проведённых тестированиях, их полноте и качестве.

4. Повышение ответственности и подотчётности

Инженеры и производители СИИ совместно с медицинскими специалистами должны разработать и продумать сценарии применения данной технологии, в том числе какие результаты эффективности и производительности необходимо получить. При этом ответственностью заинтересованных сторон является применение СИИ по назначению и в рамках заявленных условий. Все случаи некорректных срабатываний СИИ должны быть задокументированы, и в дальнейшем проведён их мониторинг.

5. Обеспечение равенства

Технологии искусственного интеллекта должны быть доступны для всех слоёв общества, независимо от пола, расы, возраста и достатка, а также занимаемой должности и т.д. Производители СИИ должны убедиться и представить информацию, что наборы данных для обучения и тестирования искусственного интеллекта не содержат систематических ошибок (смещений) выборки и, следовательно, являются точными, полными и разнообразными, что даёт равные параметры эффективности СИИ в рамках всей популяции.

6. Обеспечение обратной связи и стабильности искусственного интеллекта

Обеспечение обратной связи требует от производителя и пользователя СИИ непрерывной сбора и анализа

информации о применении СИИ с целью контролировать соответствие её работы с заявленными требованиями. Необходимо обеспечивать параметры ресурсов и внешних систем для функционирования СИИ, а также её интеграцию, например, в медицинские информационные системы. Обратная связь актуальна для оценки места конкретной СИИ в системе здравоохранения, пожеланий врачей, выполнения и эффективности предполагаемых сценариев применения искусственного интеллекта.

Представленные принципы решения этических проблем являются общими и должны быть адаптированы к национальным особенностям. Многие мировые державы представили свои национальные стратегии, в которых закрепили основные принципы развития искусственного интеллекта, включающие и указанные ранее.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТРАТЕГИИ РАЗВИТИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

В целях исследования международных стратегий использования и развития искусственного интеллекта в здравоохранении были рассмотрены документы мировых ведущих держав.

В настоящее время большинство мировых держав, в их числе США, Китай, Япония, Южная Корея, страны Европы и Россия, разработали и опубликовали национальные стратегии или программные документы (рисунок), определяющие цели, задачи и планы развития СИИ, в каждом из которых особое внимание уделяется этической составляющей в здравоохранении [12, 13].

Япония — одна из первых стран, где была разработана национальная стратегия искусственного интеллекта. В 2017 году был выпущен отчёт «Artificial Intelligence Technology Strategy» [14], согласно которому здравоохранение является одной из основных отраслей для развития. В 2017 году Сингапур запустил национальную программу «AI Singapore» [15], фокусом которой является национальная система здравоохранения. Южная Корея в 2019 году опубликовала свою национальную стратегию по развитию искусственного интеллекта [16], в которой также приоритетное место выделено системе здравоохранения.

Европейская комиссия в 2018 году приняла стратегию искусственного интеллекта «Artificial Intelligence for Europe» [17], в которой представлена европейская инициатива по искусственному интеллекту, направленная на обеспечение соответствующих этических и правовых подходов путём создания Европейского альянса искусственного интеллекта и разработки руководящих принципов этики искусственного интеллекта.

В 2019 году Соединённые Штаты Америки опубликовали документ «The National artificial intelligence research and development strategic plan: 2019 update» [12], в котором определены 8 стратегических приоритетов: долгосрочные инвестиции; эффективные методы



Рис. Временная шкала разработки и утверждения стратегий развития искусственного интеллекта в мире.

взаимодействия человека и искусственного интеллекта; регулирование правовых и этических последствий применения искусственного интеллекта; безопасность и защита искусственного интеллекта; общедоступные наборы данных; стандартизация и тестирование искусственного интеллекта; подготовка кадров и частно-государственное партнёрство. В том же году был опубликован отчёт «Current State and Near-Term Priorities for AI-Enabled Diagnostic Support Software in Health Care» [18], в котором экспертами обоснована необходимость изменения государственной политики и нормативного регулирования для обеспечения более безопасного и эффективного применения искусственного интеллекта в здравоохранении. В этом документе представлен обзор существующей нормативно-правовой базы, регулирующей разработку и применение систем поддержки принятия врачебных решений и СИИ для поддержки диагностики. Эксперты сделали выводы о необходимости изменения нормативного регулирования СИИ для здравоохранения на основе следующих постулатов:

1. Предоставление доказательств, что СИИ улучшает результаты лечения пациентов, повышает качество и снижает стоимость этого лечения, предоставляет врачам соответствующую информацию, которая является «полезной и заслуживающей доверия».
2. Оценка потенциального риска использования продуктов искусственного интеллекта в клинических условиях. «Степень, в которой программный продукт

поставляется, с информацией, объясняющей, как он работает, а также описывает те популяции, которые были использованы для машинного обучения, будет иметь значительное влияние на оценку регуляторами и клиницистами риска применения таких продуктов для пациентов, — отмечают исследователи. — Возможно, потребуется пересмотреть маркировку продукции и обсудить риски и преимущества непрерывного обучения по сравнению с закрытыми моделями».

В 2019 году Канада опубликовала «Белую книгу по этическим и юридическим аспектам, связанным с искусственным интеллектом в радиологии» [6]. Официальный документ Канадской ассоциации радиологов представляет собой основу для изучения юридических и этических вопросов, связанных с искусственным интеллектом в медицинской визуализации. Особое внимание уделено вопросам конфиденциальности данных пациентов, СИИ (уровни автономии, ответственности и юридические аспекты); канадскому практическому опыту в здравоохранении (лучшие практики и действующая правовая база) и прогнозируемым возможностям, которые сможет обеспечить искусственный интеллект для системы здравоохранения.

Опубликованное в апреле 2019 года группой экспертов Европейской комиссии «Руководство по этике для надёжности искусственного интеллекта» [19] содержит ряд ключевых требований, соответствие которым возводит СИИ в степень технологий, заслуживающих

доверия: человеческое участие и надзор; техническая надёжность и безопасность; конфиденциальность и управление данными; прозрачность; разнообразие; недискриминация и справедливость; экологическое и социальное благополучие; ответственность.

Осенью 2020 года Европейский парламент предложил сформировать новую правовую основу с изложением этических принципов и правовых обязательств при разработке, развёртывании и использовании искусственного интеллекта и робототехники — «Белую книгу по регулированию искусственного интеллекта» [3].

Совет Европы (Спецкомитет по искусственному интеллекту САНАИ) [20], в состав которого входят представители России, активно разрабатывает подходы к европейскому регулированию.

ЮНЕСКО разработал проект рекомендаций по этике искусственного интеллекта [21]: документ планируется к принятию странами-членами ЮНЕСКО в конце 2021 года. Европа становится глобальным игроком в этике искусственного интеллекта. Европейским парламентом активно разрабатываются документы по этике искусственного интеллекта, в том числе в здравоохранении [20].

Стоит также отметить, что в США используется более свободный рыночный подход к СИИ, чем в Европе, и что рынок медицинских изделий (программного обеспечения на основе ИИ) США — один из самых крупных в мире. Согласно прогнозу, искусственный интеллект может внести в мировую экономику до 13,33 трлн евро в 2030 году, и регионами, которые, по оценкам, больше всего выиграют от искусственного интеллекта, скорее всего, будут Китай и Северная Америка, а затем Южная Европа [22].

Стратегия развития сферы искусственного интеллекта в Китае соотносится со стратегией научно-технологического развития РФ, приоритетные направления которой заключаются в переходе к «цифровым, интеллектуальным производственным технологиям, роботизированным системам, новым материалам и способам конструирования, создания систем обработки больших объёмов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта» [23]. Госсовет КНР в 2017 г. опубликовал «План развития искусственного интеллекта нового поколения», в котором обозначены поэтапные цели развития искусственного интеллекта, а в 2018 году была разработана «Белая книга индустрии искусственного интеллекта в Китае» [24]. В обоих документах в числе приоритетных направлений указаны здравоохранение и этические аспекты.

Отдельные работы поднимают вопрос этичной разработки и внедрения СИИ в медицинских сообществах. Например, совместное заявление Европейского и Североамериканского сообществ поднимает основные принципы этики, аналогичные предложенным ВОЗ [25]; сообщества в радиологии заявляют о намерении разработки единого этического кодекса с целью обеспечить надёжную

этическую основу по мере быстрого развития технологий [26].

В России в настоящий момент приоритетным является развитие и внедрение искусственного интеллекта в здравоохранение, что должно способствовать достижению стратегических целей и задач, предусмотренных национальным проектом «Здравоохранение», включая сокращение заболеваемости и смертности, рост ожидаемой продолжительности жизни и т.д. Подробнее рассмотрим национальную стратегию в следующем разделе.

НАЦИОНАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

В России национальные процессы в сфере развития искусственного интеллекта, в том числе в здравоохранении, построены на принципах открытости, большой вовлечённости научных сотрудников, производителей СИИ и государственных структур. В 2020 году по поручению президента РФ была начата работа над российским этическим кодексом в сфере искусственного интеллекта [27].

Россия придаёт сегодня большое значение международному сотрудничеству по развитию СИИ [28], при этом важно правильно распорядиться возможностями искусственного интеллекта, создать необходимые основы для безопасного и этичного развития СИИ, стандартизировать подходы к её разработке, чтобы она несла в себе созидательную силу и способствовала развитию потенциала человека и его способностей.

Россия, являясь активным участником процесса по развитию искусственного интеллекта, следует всем мировым тенденциям. Российское правительство работало и приняло комплексный пакет программных документов, которые позволили приступить к реализации национальной стратегии [29]. В октябре 2019 года Президент РФ В.В. Путин подписал Указ № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации», который вводит «Национальную стратегию развития искусственного интеллекта на период до 2030 года» и утверждает планы инициации федерального проекта «Искусственный интеллект» (введён в 2020 году в рамках национального проекта «Цифровая экономика Российской Федерации») [30]. В рамках федерального проекта предусмотрено 6 основных блоков: поддержка научных исследований; создание комплексной системы правового регулирования; разработка и развитие программного обеспечения; повышение доступности и качества данных; повышение доступности аппаратного обеспечения; подготовка квалифицированных кадров и повышение уровня информированности населения о технологиях на основе искусственного интеллекта.

Особенностью национальной стратегии развития искусственного интеллекта в России, отличающей её

от большинства национальных стратегий других стран, является приоритет в развитии СИИ для здравоохранения, в том числе подчеркнута необходимость перехода от общих принципов к более практическому уровню. Одним из таких путей практического развития искусственного интеллекта в России является нормативное правовое и техническое (стандартизация) регулирование. В России программное обеспечение, созданное с применением технологий искусственного интеллекта и предназначенное производителем для использования при оказании медицинской помощи, относится к программным медицинским изделиям (программное обеспечение, являющееся медицинским изделием).

Для развития технического регулирования в июле 2019 года создан технический комитет по стандартизации «Искусственный интеллект» (ТК164), который занимается вопросами искусственного интеллекта и повышения эффективности работ по стандартизации в данной области [31]. В рамках ТК164 создан подкомитет ПК01 «Искусственный интеллект в здравоохранении», разрабатывающий национальные и международные стандарты, которые распространяются на требования к разработке, проведению испытаний, а также применению и эксплуатации медицинского программного обеспечения, работающего на основе искусственного интеллекта. ПК01 создан в целях координации работ по унификации и стандартизации требований, используемых при разработке, тестировании и эксплуатации систем искусственного интеллекта в здравоохранении, а также для установления сертификационных требований к медицинским изделиям, использующим технологии искусственного интеллекта [32].

В целях регулирования процесса клинических испытаний СИИ (как части клинической оценки в ходе независимых тестирований разрабатываемых СИИ), в рамках которых оценивается их безопасность и эффективность, а также для регистрации СИИ как медицинских изделий в настоящее время российскими экспертами разработан и подготовлен к утверждению соответствующий стандарт. Этическую экспертизу рекомендуется проводить перед проведением клинических испытаний незарегистрированных медицинских изделий (СИИ). В рамках этической экспертизы предусмотрены вопросы, связанные с этическими составляющими в сфере применения искусственного интеллекта, включая анализ возможных неблагоприятных событий, возникающих при использовании СИИ. Этическим комитетом также должна быть рассмотрена программа клинических испытаний (в части одобрения дизайна испытаний, контроля формирования наборов данных), проведена оценка соответствия квалификации исследователей предлагаемому испытанию.

Стоит отметить, что вызов последних лет — пандемия COVID-19 — обострил понимание этических аспектов применения искусственного интеллекта

в здравоохранении, в том числе для диагностики данного заболевания с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки [33]. В работе показано, что технологии искусственного интеллекта могут корректировать поток пациентов по категориям выраженности рентгенологических признаков изменений в лёгких при COVID-19, что может влиять на тактику ведения таких пациентов. Это объясняется тем, что системы искусственного интеллекта проводят автоматическую обработку изображений пациента и, соответственно, точнее оценивают объём изменений в лёгких, в то время как врачи без применения искусственного интеллекта выполняют такую оценку визуально. Другим этическим аспектом применения искусственного интеллекта в период пандемии COVID-19 стал вопрос обеспечения конфиденциальности, защиты данных и их использования в целях отслеживания вируса и др. [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ведётся активная международная и национальная разработка нормативов регулирования СИИ в здравоохранении, однако на текущий момент зарубежными и национальными регулирующими органами не сформированы полноценная нормативная правовая база и системы контроля, недостаточен опыт работы в области технологий искусственного интеллекта, остаются нерешёнными или спорными этические аспекты применения подобных технологий.

В качестве первоочередных мер по совершенствованию и доработке нормативных и правовых документов в России активно развивается не только юридическое, но и техническое регулирование СИИ, изучаются и прорабатываются вопросы оценки, измерения и стандартизации технологий искусственного интеллекта. Наиболее активно ведётся работа в области национальной отраслевой стандартизации здравоохранения. Унификация лучших практик позволит структурировать разработку, оценку, регулирование и контроль безопасности в области применения и разработки технологий искусственного интеллекта и повысит к ним доверие общества.

Необходимо создать систему, основанную на выполнении этических норм для достижения желаемой общественной цели, чтобы СИИ приносили пользу обществу. В связи с этим необходимо не только переосмыслить существующую нормативную правовую базу, но и обновить её с учётом новых технологических достижений. Согласно нормативным правовым актам, а также в рамках разработки отраслевых стандартов в клинической медицине, необходимо разрабатывать и оценивать СИИ в соответствии с требованиями этических норм, особенно для врачей и других представителей медицинского сообщества. СИИ должна быть «прозрачной» в понимании для медицинских работников и защищать интересы врачей и пациентов, особенно в области этического

регулирования — только в этом случае удастся наладить доверительные отношения между врачом, пациентом и производителем СИИ с соблюдением норм этической безопасности.

Международному сообществу и частным компаниям следует разработать механизмы контроля и проверки соблюдения этических норм, что позволит как выявлять, предупреждать и минимизировать воздействие СИИ с точки зрения соблюдения прав человека, принципов надлежащей научной практики, законности и защиты, так и оценивать эффективность таких механизмов. Государствам предлагается рассмотреть возможность использования таких форм управления, как механизм сертификации СИИ и взаимное признание стандартизации, принимая при этом во внимание особенности отрасли здравоохранения, применение СИИ и их потенциальное воздействие на жизнь людей, а также другие этические аспекты.

Безопасность и защищённость СИИ может быть повышена посредством разработки надёжных систем от несанкционированного доступа к личной информации комплексных решений, которые обеспечат более эффективное обучение моделей искусственного интеллекта на основе качественных данных.

Важно, чтобы общественные и политические дискуссии были сосредоточены на этике здравоохранения. Искусственный интеллект обладает огромным потенциалом для улучшения системы здравоохранения, но раскрыть его возможно только при условии, если прямо сейчас приступить к решению стоящих перед обществом этических проблем.

Является ли использование СИИ этически приемлемым, зависит от того, насколько технологии искусственного интеллекта будут способствовать положительному вкладу для отдельных пациентов и общества в целом, включая медицинские организации, врачей (пользователей). На всех уровнях взаимодействия важно руководствоваться относительным уровнем равенства между принципами справедливости и ожидаемыми положительными результатами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке Департамента здравоохранения города Москвы в рамках Программы «Научное обеспечение столичного здравоохранения» на 2020–2022 гг. (№ ЕГИСУ: АААА-А21-121012290079-2).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Концепция статьи — Шарова Д.Е., Зинченко В.В., Ахмад Е.С.; сбор и обработка материала, написание текста — Шарова Д.Е., Зинченко В.В., Ахмад Е.С.; составление списка литературы — Шарова Д.Е., Ахмад Е.С.; редактирование — Шарова Д.Е., Зинченко В.В., Ахмад Е.С., Мокиенко О.А., Владимирский А.В., Морозов С.П. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. 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).

Funding source. This article was prepared with support of Moscow Healthcare Department as a part of Program “Scientific Support of the Capital's Healthcare” for 2020–2022 (Unified State Information System for Accounting of Research, Development, and Technological Works No: АААА-А21-121012290079-2).

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. Concept of the article — D. Sharova, V. Zinchenko, E. Akhmad; collection and processing of the materials, writing the paper — D. Sharova, V. Zinchenko, E. Akhmad; compilation of the reference list — D. Sharova, E. Akhmad; editing — D. Sharova, V. Zinchenko, E. Akhmad, O. Mokienko, A. Vladzimirsky, S. Morozov. The final version of the article was approved by all co-authors, who equally share a responsibility for the integrity of all parts of the article. All authors confirm their authorship in accordance with the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the concept development, research and article preparation, read and approved the final version before the publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Top 10 principles for ethical artificial intelligence [электронный ресурс]. UNI Global Union; 2017. Режим доступа: http://www.thefutureworldofwork.org/media/35420/uni_ethical_ai.pdf. Дата обращения: 11.07.2021.
2. World Medical Association, Inc. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://web.archive.org/web/20140101202246/http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Дата обращения: 11.07.2021.
3. Gerke S, Minssen T, Cohen G. Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare // *Artificial Intelligence in Healthcare*. 2020. P. 295–336. doi: 10.1016/B978-0-12-818438-7.00012-5
4. Состояние отрасли в России и мире. Стратегия России // Альманах «Искусственный интеллект»: сборник аналитических материалов по отрасли искусственного интеллекта в России и мире. Центр компетенций НТИ по направлению «Искусственный интеллект» на базе МФТИ. 2019. № 1. С. 7–136.
5. Павлов Н.А., Андрейченко А.Е., Владимирский А.В., и др. Эталонные медицинские датасеты (MosMedData) для независимой внешней оценки алгоритмов на основе искусственного интеллекта в диагностике // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 1. С. 49–66.
6. Jaremko J.L., Azar M., Bromwich R., et al. Canadian association of radiologists white paper on ethical and legal issues related

- to artificial intelligence in radiology // *Can Assoc Radiol J*. 2019. Vol. 70, N 2. P. 107–118. doi: 10.1016/j.carj.2019.03.001
7. Морозов С.П., Владимирский А.В., Кляшторный В.Г., и др. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика). Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 57. Москва, 2019. 51 с.
8. FDA. Factors to consider regarding benefit-risk in medical device product availability, compliance, and enforcement decisions [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-regarding-benefit-risk-medical-device-product-availability-compliance-and>. Дата обращения: 11.07.2021.
9. WHO guidance. Ethics and governance of artificial intelligence for health [электронный ресурс]. 2020. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>. Дата обращения: 11.07.2021.
10. Морозов С.П., Зинченко В.В., Хоружая А.Н., и др. Стандартизация искусственного интеллекта в здравоохранении: Россия выходит в лидеры // *Врач и информационные технологии*. 2021. № 2. С. 12–19. doi: 1025881/18110193_2021_2_12
11. Liu X., Cruz Rivera S., Moher D., et al.; SPIRIT-AI and CONSORT-AI Working Group. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension // *Nat Med*. 2020. Vol. 26, N 9. P. 1364–1374. doi: 10.1038/s41591-020-1034-x
12. Select Committee on artificial intelligence: a report // *The national artificial intelligence research and development strategic plan: 2019 update* [электронный ресурс]. 2019. Режим доступа: <https://www.nitrd.gov/pubs/National-AI-RD-Strategy-2019.pdf>. Дата обращения: 11.07.2021.
13. Konrad Adenauer Stiftung. Comparison of national strategies to promote artificial intelligence [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.kas.de/en/single-title/-/content/vergleich-nationaler-strategien-zur-forderung-von-kunstlicher-intellige-1>. Дата обращения: 11.07.2021.
14. Artificial Intelligence Technology Strategy (Report of Strategic Council for AI Technology) [электронный ресурс]. Strategic Council for AI Technology; 2017. Режим доступа: <https://pdf4pro.com/view/artificial-intelligence-technology-strategy-nedo-6dc4e.html>. Дата обращения: 11.07.2021.
15. National Research Foundation. AI Singapore [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.nrf.gov.sg/programmes/artificial-intelligence-r-d-programme>. Дата обращения: 11.07.2021.
16. The International Trade Administration (ITA). Korea — Artificial Intelligence [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.privacyshield.gov/article?id=Korea-Artificial-Intelligence>. Дата обращения: 11.07.2021.
17. European Commission website. Shaping Europe's digital future. Communication artificial intelligence for Europe [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/communication-artificial-intelligence-europe>. Дата обращения: 11.07.2021.
18. Current state and near-term priorities for ai-enabled diagnostic support software in health care [электронный ресурс]. Duke-Margolis Center for Health Policy; 2019. Режим доступа: <https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2019-11/dukemargolisaienabledxss.pdf>. Дата обращения: 11.07.2021.
19. European Commission website. Shaping Europe's digital future. Ethics guidelines for trustworthy AI [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/ethics-guidelines-trustworthy-ai>. Дата обращения: 11.07.2021.
20. Council of Europe and Artificial Intelligence [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.coe.int/en/web/artificial-intelligence>. Дата обращения: 11.07.2021.
21. ООН по вопросам образования, культуры и науки. SHS/BIO/AHEG-AI/2020/4 REV.2. Первый проект рекомендации об этических аспектах искусственного интеллекта [электронный ресурс]. 2020. Режим доступа: <https://ifap.ru/pr/2020/n201116a.pdf>. Дата обращения: 11.07.2021.
22. European Commission website. USA-China-EU plans for AI: where do we stand? [электронный ресурс]. 2018. Режим доступа: <https://ati.ec.europa.eu/sites/default/files/2020-07/USA-China-EU%20plans%20for%20AI%20-%20where%20do%20we%20stand%20%28v5%29.pdf>. Дата обращения: 11.07.2021.
23. Указ Президента Российской Федерации от 01.12.2016 № 642 «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/41449>. Дата обращения: 11.07.2021.
24. Global Artificial Intelligence Industry Whitepaper [электронный ресурс]. Deloitte Technology, Media and Telecommunications Industry; 2019. Режим доступа: <https://www2.deloitte.com/cn/en/pages/technology-media-and-telecommunications/articles/global-ai-development-white-paper.html>. Дата обращения: 11.07.2021.
25. Geis J.R., Brady A.P., Wu C.C., et al. Ethics of artificial intelligence in radiology: summary of the Joint European and North American Multisociety Statement // *Radiology*. 2019. Vol. 293, N 2. P. 436–440. doi: 10.1148/radiol.2019191586
26. Safdar N.M., Banja J.D., Meltzer C.C. Ethical considerations in artificial intelligence // *Eur J Radiol*. 2020. Vol. 122. P. 108768. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108768
27. Сайт Президента России. Перечень поручений по итогам конференции по искусственному интеллекту [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/64859>. Дата обращения: 11.07.2021.
28. Экспертный центр электронного государства. Актуальные задачи международного взаимодействия по развитию и регулированию искусственного интеллекта [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://d-russia.ru/aktualnye-zadachi-mezhdunarodnogo-vzaimodejstviya-po-razvitiyu-i-regulirovaniyu-iskusstvennogo-intellekta.html>. Дата обращения: 11.07.2021.
29. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 19.08.2020 № 2129-р. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202008260005?index=0&rangeSize=1>. Дата обращения: 11.07.2021.
30. Указ Президента Российской Федерации от 10.10.2019 № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации». Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/44731>. Дата обращения: 11.07.2021.
31. Министерство промышленности и торговли Российской Федерации. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Приказ от 25 июля 2019 года № 1732 «О создании технического комитета по стандартизации "Искусственный интеллект"». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/560916332>. Дата обращения: 11.07.2021.

32. Технический комитет по стандартизации «Искусственный интеллект» (ТК164). Приказ от 13.01.2020 № 1 «Об определении базовой организации подкомитета "Искусственный интеллект в здравоохранении"». Режим доступа: https://tele-med.ai/media/uploads/2021/03/18/01_-2-2.pdf. Дата обращения: 11.07.2021.

33. Морозов С.П., Чернина В.Ю., Андрейченко А.Е., и др. Как искусственный интеллект влияет на оценку поражения легких при COVID-19 по данным КТ грудной клетки? // Digital Diagnostics. 2021. Vol. 2, № 1. P. 27–38. doi: 10.17816/DD60040

REFERENCES

1. Top 10 principles for ethical artificial intelligence [Electronic resource]. UNI Global Union; 2017. 10 p. Available from: http://www.thefutureworldofwork.org/media/35420/uni_ethical_ai.pdf. Accessed: 11.07.2021.
2. World Medical Association, Inc. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Electronic resource]. Available from: <https://web.archive.org/web/20140101202246/http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Accessed: 11.07.2021.
3. Gerke S, Minssen T, Cohen G. Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. In: Artificial Intelligence in Healthcare. 2020. P. 295–336. doi: 10.1016/B978-0-12-818438-7.00012-5
4. The state of the industry in Russia and the world. Strategy of Russia. In: Almanac "Artificial Intelligence": a collection of analytical materials on the field of artificial intelligence in Russia and the world. NTI Competence Center in the direction of "Artificial Intelligence" on the basis of Moscow Institute of Physics and Technology. 2019;1:7–136. (In Russ).
5. Pavlov NA, Andreichenko AE, Vladzimirsky AV, et al. Reference medical datasets (MosMedData) for independent external evaluation of algorithms based on artificial intelligence in diagnostics. *Digital Diagnostics*. 2021;2(1):49–66. (In Russ).
6. Jaremko JL, Azar M, Bromwich R, et al. Canadian association of radiologists white paper on ethical and legal issues related to artificial intelligence in radiology. *Can Assoc Radiol J*. 2019;70(2):107–118. doi: 10.1016/j.carj.2019.03.001
7. Morozov SP, Vladzimirsky AV, Klyashtorny VG, et al. Clinical trials of software based on intelligent technologies (radiation diagnostics). The series "Best practices of radiation and instrumental diagnostics". Issue 57. Moscow; 2019. 51 p. (In Russ).
8. FDA. Factors to consider regarding benefit-risk in medical device product availability, compliance, and enforcement decisions [Electronic resource]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-regarding-benefit-risk-medical-device-product-availability-compliance-and>. Accessed: 11.07.2021.
9. WHO guidance. Ethics and governance of artificial intelligence for health. 2020 [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>. Accessed: 11.07.2021.
10. Morozov SP, Zinchenko VV, Khoruzhaya AN, et al. Standardization of artificial intelligence in healthcare: Russia becomes the leader. *Medical Doctor and Information Technology*. 2021;(2):12–19. (In Russ). doi: 1025881/18110193_2021_2_12
11. Liu X, Cruz Rivera S, Moher D, et al.; SPIRIT-AI and CONSORT-AI Working Group. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. *Nat Med*. 2020;26(9):1364–1374. doi: 10.1038/s41591-020-1034-x
12. Select Committee on artificial intelligence: a report. In: The national artificial intelligence research and development strategic plan: 2019 update [Electronic resource]. 2019. Available from: <https://www.nitrd.gov/pubs/National-AI-RD-Strategy-2019.pdf>. Accessed: 11.07.2021.
13. Konrad Adenauer Stiftung. Comparison of national strategies to promote artificial intelligence [Electronic resource]. Available from: <https://www.kas.de/en/single-title/-/content/vergleich-nationaler-strategien-zur-forderung-von-kunstlicher-intelligence-1>. Accessed: 11.07.2021.
14. Artificial Intelligence Technology Strategy (Report of Strategic Council for AI Technology). Strategic Council for AI Technology; 2017 [Electronic resource]. Available from: <https://pdf4pro.com/view/artificial-intelligence-technology-strategy-nedo-6dc4e.html>. Accessed: 11.07.2021.
15. National Research Foundation. AI Singapore [Electronic resource]. Available from: <https://www.nrf.gov.sg/programmes/artificial-intelligence-r-d-programme>. Accessed: 11.07.2021.
16. The International Trade Administration (ITA). Korea — Artificial Intelligence [Electronic resource]. Available from: <https://www.privacyshield.gov/article?id=Korea-Artificial-Intelligence>. Accessed: 11.07.2021.
17. European Commission website. Shaping Europe's digital future. Communication artificial intelligence for Europe [Electronic resource]. Available from: <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/communication-artificial-intelligence-europe>. Accessed: 11.07.2021.
18. Current state and near-term priorities for ai-enabled diagnostic support software in health care [Electronic resource]. Duke-Margolis Center for Health Policy; 2019. Available from: <https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2019-11/dukemargolisaienabledxss.pdf>. Accessed: 11.07.2021.
19. European Commission website. Shaping Europe's digital future. Ethics guidelines for trustworthy AI [Electronic resource]. Available from: <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/ethics-guidelines-trustworthy-ai>. Accessed: 11.07.2021.
20. Council of Europe and Artificial Intelligence [Electronic resource]. Available from: <https://www.coe.int/en/web/artificial-intelligence>. Accessed: 11.07.2021.
21. United Nations Educational, Cultural and Scientific Organization. SHS/BIO/AHEG-AI/2020/4 REV.2. The first draft of the recommendation on the ethical aspects of artificial intelligence [Electronic resource]. 2020. (In Russ). Available from: <https://ifap.ru/pr/2020/n201116a.pdf>. Accessed: 11.07.2021.
22. European Commission website. USA-China-EU plans for AI: where do we stand? [Electronic resource]. 2018. Available from: <https://ati.ec.europa.eu/sites/default/files/2020-07/USA-China-EU%20plans%20for%20AI%20-%20where%20do%20we%20stand%20%28v5%29.pdf>. Accessed: 11.07.2021.

23. Decree of the President of the Russian Federation No. 642 dated 01.12.2016 "On the strategy of scientific and technological development of the Russian Federation". Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/41449>. Accessed: 11.07.2021.
24. Global Artificial Intelligence Industry Whitepaper [Electronic resource]. Deloitte Technology, Media and Telecommunications Industry; 2019. Available from: <https://www2.deloitte.com/cn/en/pages/technology-media-and-telecommunications/articles/global-ai-development-white-paper.html>. Accessed: 11.07.2021.
25. Geis JR, Brady AP, Wu CC, et al. Ethics of artificial intelligence in radiology: summary of the Joint European and North American Multisociety Statement. *Radiology*. 2019;293(2):436–440. doi: 10.1148/radiol.2019191586
26. Safdar NM, Banja JD, Meltzer CC. Ethical considerations in artificial intelligence. *Eur J Radiol*. 2020;122:108768. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108768
27. Website of the President of Russia. List of assignments based on the results of the conference on artificial intelligence [Electronic resource]. (In Russ). Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/64859>. Accessed: 11.07.2021.
28. The expert center of the electronic state. Actual tasks of international cooperation on the development and regulation of artificial intelligence [Electronic resource]. (In Russ). Available from: <http://d-russia.ru/aktualnye-zadachi-mezhdunarodnogo-vzaimodejstviya-po-razvitiyu-i-regulirovaniyu-iskusstvennogo-intellekta.html>. Accessed: 11.07.2021.

vzaimodejstviya-po-razvitiyu-i-regulirovaniyu-iskusstvennogo-intellekta.html. Accessed: 11.07.2021.

29. Order of the Government of the Russian Federation No. 2129-r of 19.08.2020. (In Russ). Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202008260005?index=0&rangeSize=1>. Accessed: 11.07.2021.
30. Decree of the President of the Russian Federation No. 490 dated 10.10.2019 "On the development of artificial intelligence in the Russian Federation". (In Russ). Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/44731>. Accessed: 11.07.2021.
31. Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation. Federal Agency for Technical Regulation and Metrology. Order No. 1732 of July 25, 2019 "On the establishment of the technical Committee for Standardization "Artificial Intelligence". (In Russ). Available from: <https://docs.cntd.ru/document/560916332>. Accessed: 11.07.2021.
32. Technical Committee for Standardization "Artificial Intelligence" (TC164). Order No. 1 of 13.01.2020 "On determining the basic organization of the subcommittee "Artificial Intelligence in Healthcare". (In Russ). Available from: https://tele-med.ai/media/uploads/2021/03/18/01_-2-2.pdf. Accessed: 11.07.2021.
33. Morozov SP, Chernina VYu, Andreychenko AE, et al. How does artificial intelligence effect on the assessment of lung damage in COVID-19 on chest CT scan? *Digital Diagnostics*. 2020;2(1):27–38. (In Russ). doi: 10.17816/DD60040

ОБ АВТОРАХ

*** Шарова Дарья Евгеньевна;**

адрес: Россия, 109029, Москва,
Средняя Калитниковская ул., д. 28, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.com/0000-0001-5792-3912>;
eLibrary SPIN: 1811-7595; e-mail: d.sharova@npcmr.ru

Зинченко Виктория Валерьевна,

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-2307-725X>;
eLibrary SPIN: 4188-0635; e-mail: v.zinchenko@npcmr.ru

Ахмад Екатерина Сергеевна,

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-8235-9361>;
eLibrary SPIN: 5891-4384; e-mail: e.ahmad@npcmr.ru

Мокиенко Олеся Александровна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-7826-5135>;
eLibrary SPIN: 8088-9921; e-mail: o.mokienko@npcmr.ru

Владзимирский Антон Вячеславович, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-2990-7736>;
eLibrary SPIN: 3602-7120; e-mail: a.vladzimirsky@npcmr.ru

Морозов Сергей Павлович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0001-6545-6170>;
eLibrary SPIN: 8542-1720; e-mail: morozov@npcmr.ru

AUTHORS' INFO

*** Daria E. Sharova;**

address: 28-1 Srednyaya Kalitnikovskaya str.,
109029 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.com/0000-0001-5792-3912>;
eLibrary SPIN: 1811-7595; e-mail: d.sharova@npcmr.ru

Victoria V. Zinchenko,

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-2307-725X>;
eLibrary SPIN: 4188-0635; e-mail: v.zinchenko@npcmr.ru

Ekaterina S. Akhmad,

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-8235-9361>;
eLibrary SPIN: 5891-4384; e-mail: e.ahmad@npcmr.ru

Olesia A. Mokienko, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-7826-5135>;
eLibrary SPIN: 8088-9921; e-mail: o.mokienko@npcmr.ru

Anton V. Vladzymyrskyy, MD;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-2990-7736>;
eLibrary SPIN: 3602-7120; e-mail: a.vladzimirsky@npcmr.ru

Sergey P. Morozov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0001-6545-6170>;
eLibrary SPIN: 8542-1720; e-mail: morozov@npcmr.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71434>

Современные технологии визуализации и термоабляции очагов гиперпаратиреоза

П.О. Румянцев¹, А.А. Бубнов^{2, 3}, М.В. Дегтярев², К.Ю. Слащук², С.М. Захарова²,
Д.Ю. Агibalов³, В.Ю. Тимошенко^{3, 4}

¹ Международный медицинский центр «СОГАЗ МЕДИЦИНА», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

³ Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Патология околощитовидных желёз по частоте встречаемости находится на третьем месте среди эндокринных болезней, уступая сахарному диабету и заболеваниям щитовидной железы. На сегодняшний день в клинической практике широко применяются только два метода лечения гиперпаратиреоза — консервативный и хирургический. Однако в последние время помимо них появились способы транскутанной термодеструкции (аблации), основанные на прицельном физическом воздействии — лазерном, радиочастотном, микроволновом, ультразвуковом. Настоящий обзор посвящён критическому анализу современного арсенала методов локальной термодеструкции гиперфункции околощитовидных желёз при гиперпаратиреозе. Цель обзора — показать возможности современных неинвазивных и малоинвазивных методов лечения гиперпаратиреоза без противопоставления их хирургическому методу. В обзор включены данные рандомизированных клинических исследований за период с 2012 по 2021 г., найденных в Google Scholar, Pubmed. Общее количество пациентов — 1938 (лазерная абляция — 216, радиочастотная абляция — 225, микроволновая абляция — 1467, абляция ультразвуком высокой плотности — 30). Получены критерии применимости методов термодеструкции. Составлен алгоритм по лечению гиперпаратиреоза. Таким образом, в качестве альтернативы хирургическому вмешательству проанализированы четыре современных метода термодеструкции патологически изменённых околощитовидных желёз, каждый из которых имеет преимущества и недостатки, свой профиль эффективности и безопасности. Как показывает анализ существующей доказательной практики, наибольшей популярностью среди клиницистов пользуется метод микроволновой аблации, однако более эффективным методом термодеструкции гиперфункционирующих околощитовидных желёз является лазерная абляция.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз; термодеструкция; абляция околощитовидных желёз; лазерная абляция; радиочастотная абляция; микроволновая абляция; HIFU-абляция.

Как цитировать

Румянцев П.О., Бубнов А.А., Дегтярев М.В., Слащук К.Ю., Захарова С.М., Агibalов Д.Ю., Тимошенко В.Ю. Современные технологии визуализации и термоаблации очагов гиперпаратиреоза // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 3. С. 369–385. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71434>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71434>

Methods of medical visualization and thermal ablation as a new approach to treatment of hyperparathyroidism

Pavel O. Rumyantsev¹, Aleksandr A. Bubnov^{2,3}, Mikhail V. Degtyarev², Konstantin Yu. Slashchuk², Svetlana M. Zakharova², Dmitry Yu. Agibalov³, Viktor Yu. Timoshenko^{3,4}

¹ International Medical Center "SOGAZ", Saint-Petersburg, Russian Federation

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

³ National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The pathologies of parathyroid glands are widespread among endocrine system diseases, excluding diabetes and thyroid pathology. There are only two methods that are used to treat hyperparathyroidisms, such as surgery and conservative therapy. However, transracial thermal destruction methods (ablation) have recently appeared in clinical practice. The methods have good precision and connect with physical phenomena, such as interaction laser, radiofrequency, microwave, and HIFU irradiation with bio substance. The review is dedicated to critically analyze the modern methods for local thermal destruction of the hyper-functioning parathyroid glands. The review includes data from randomized clinical trials from 2012 to 2021. The studies were from Google Scholar and Pubmed with a total number of 1,938 patients (laser ablation — 216 patients, radiofrequency ablation — 225, microwave ablation — 1467, high-density ultrasound ablation — 30 patients). Recommendations methods of thermal destruction application were obtained during the review. Furthermore, we have designed some algorithms for hyperparathyroidism treatment. Moreover, thermal destruction methods were observed. There are four modern methods of thermal destruction which have been analyzed like alternatives to surgery. Each of them has advantages and disadvantages, its profile of safety and effectiveness. After processing information from a proven database, the most popular among specialists is methods of microwave ablation. However, laser ablation is more effective than other ways.

Keywords: hyperparathyroidism; thermal destruction; ablation of parathyroid glands; laser ablation; radiofrequency ablation; microwave ablation; HIFU ablation.

To cite this article

Rumyantsev PO, Bubnov AA, Degtyarev MV, Slashchuk KY, Zakharova SM, Agibalov DYU, Timoshenko VY. Methods of medical visualization and thermal ablation as a new approach to treatment of hyperparathyroidism. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):369–385. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71434>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71434>

甲状旁腺功能亢进病灶可视化和热消融的现代技术

Pavel O. Rumyantsev¹, Aleksandr A. Bubnov^{2, 3}, Mikhail V. Degtyarev², Konstantin Yu. Slashchuk², Svetlana M. Zakharova², Dmitry Yu. Agibalov³, Viktor Yu. Timoshenko^{3, 4}

¹ International Medical Center "SOGAZ", Saint-Petersburg, Russian Federation

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

³ National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

简评

甲状旁腺病理学在内分泌疾病中居第三位，仅次于糖尿病和甲状腺疾病。目前，只有两种治疗甲状旁腺功能亢进的方法被广泛应用于临床：保守的和手术的。然而，最近还出现了基于激光、射频、微波等目标物理效应的跨层热分解（消融）方法，超声波。本综述致力于对甲状旁腺功能亢进的局部热分解方法的现代武库进行批判性分析。本综述的目的是展示现代微创和微创方法治疗甲状旁腺功能亢进的可能性，同时又不反对手术方法。该综述包括2012年至2021年期间在谷歌学者（Google Scholar, PubMed）中发现的随机临床研究数据。患者总数-1938人（激光消融216人，射频消融225人，微波消融1467人，高密度超声消融30人）。获得了热分解方法的适用性标准。建立了治疗甲状旁腺功能亢进的算法。因此，作为手术干预的替代方法，已经分析了四种现代热破坏病理改变的甲状旁腺方法，每种方法都有优点和缺点，其自身的有效性和安全性。对现有循证实践的分析表明，最受临床医生欢迎的是微波消融方法，而激光消融是一种更有效的热破坏功能亢进的甲状旁腺的方法。

关键词： 甲状旁腺功能亢进； 热破坏； 甲状旁腺消融； 激光烧蚀； 射频消融； 微波消融； HIFU 消融。

引用本文

Rumyantsev PO, Bubnov AA, Degtyarev MV, Slashchuk KY, Zakharova SM, Agibalov DYU, Timoshenko VY. 甲状旁腺功能亢进病灶可视化和热消融的现代技术. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):369–385. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71434>

收到: 13.08.2021

接受: 24.08.2021

发布日期: 02.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Гиперпаратиреоз (ГПТ) — автономная гиперфункция одной или нескольких околощитовидных желёз. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) возникает вследствие первичной автономной гиперфункции чаще всего одной околощитовидной железы неопластической природы. Вторичный и третичный гиперпаратиреозы, как правило, с множественными гиперфункционирующими околощитовидными железами, возникают в ответ на хронически низкую концентрацию кальция в крови вследствие хронической почечной недостаточности [1].

ПГПТ характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (паратгормон) при верхнормальной или повышенной концентрации кальция в крови вследствие первичной патологии околощитовидных желёз. Распространённость ПГПТ в мире варьирует от 1 до 40 случаев на 100 000 населения [2]. Чаще ПГПТ встречается в трудоспособном возрасте. В возрастной группе до 45 лет вероятность развития заболевания равна у обоих полов, после 45 лет — более характерна для женщин [3].

Вторичный гиперпаратиреоз является результатом компенсаторного повышения продукции паратгормона в ответ на снижение концентрации кальция в сыворотке крови [4]. Чаще всего наблюдается при терминальной стадии почечной недостаточности. Хотя до 75% пациентов с почечной недостаточностью имеют клинически очевидный вторичный гиперпаратиреоз, лишь 5% из них нуждаются в хирургическом лечении [5].

Основными методами диагностики ГПТ являются биохимический анализ крови (концентрация паратгормона, кальция, фосфора, креатинина, витамина D) и анализ суточной мочи (кальций). После подтверждения диагноза и при наличии показаний к радикальному лечению проводят инструментальные исследования — ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновскую компьютерную томографию с контрастным усилением, а также радиоизотопные, в том числе гибридные методы молекулярной визуализации — планарную сцинтиграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию / компьютерную томографию (ОФЭКТ/КТ) с окраской технетрилом (^{99m}Tc -MIBI), позитронно-эмиссионную томографию / компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -холином [6, 7].

На сегодняшний день в клинической практике широко применяются два метода лечения ГПТ — консервативный и хирургический (табл. 1). К консервативному относят лечение лекарственными препаратами [8] в целях снижения гиперкальциемии, профилактики гиперкальциемических кризов и предупреждения переломов. Радикального лечения гиперпаратиреоза данный метод не предполагает и применяется в основном при «мягких» — неосложнённых — формах ГПТ, невозможности проведения паратиреоидэктомии или отказе пациента от операции. Хирургический метод способен радикально устранить гиперпродукцию паратгормона, но сопряжён с госпитализацией, наркозом, риском хирургических осложнений, рубцом на шее, восстановительным периодом [9, 10].

Таблица 1. Традиционные методы лечения гиперпаратиреоза

Метод лечения	Показания к назначению лечения	Подход	Методы визуализации
Консервативный	• Коррекция гиперкальциемии • Профилактика гиперкальциемических кризов • Предупреждение низкотравматичных переломов	• Паллиативный • Симптоматический	-
Хирургический	• Концентрация общего кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг%) превышающая норму, установленную в данной лаборатории • Снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м² • Висцеральные проявления ПГПТ (МКБ) • Суточная экскреция кальция >400 мг (10 ммоль) в сутки • Снижение минеральной плотности кости в лучевой, бедренных костях или позвонках <-2,5 SD по Т-критерию • Низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически выявленные переломы тел позвонков (также по данным МСКТ или МРТ) • Возраст <50 лет	• Радикальный	• УЗИ, сцинтиграфия (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ) • КТ с контрастом, ПЭТ/КТ

Примечание. ПГПТ (МКБ) — первичный гиперпаратиреоз; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография / компьютерная томография; ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография.

Внедрение в хирургическую практику новых алгоритмов визуализации околощитовидных желёз при ГПТ позволило улучшить топическую дифференциальную диагностику, повысить прецизионность и снизить травматичность операций [11]. Эндоскопические технологии, интраоперационный нейромониторинг и флуоресцентная визуализация околощитовидных желёз позволяют повысить эффективность и безопасность вмешательств [12]. Эффективность хирургического лечения составляет 92–94% [13]. Не все пациенты изъявляют желание оперироваться, а иным (противопоказания, риск для жизни при наркозе и операции) нет возможности её выполнить.

Так, в исследовании В. Wu и соавт. [14] хирургическое лечение ГПТ выполнено лишь тем 29% пациентов, у кого были абсолютные показания к нему. Чаще всего оперируют пациентов в возрасте до 60 лет; в более старших

возрастных группах доля хирургических вмешательств снижается каждую декаду в 1,5–3 раза.

В связи с этим возникла необходимость в разработке альтернативных способов деструкции (абляции) гиперфункционирующих околощитовидных желёз.

Помимо хирургического метода лечения в клинической практике появились способы транскутанной термодеструкции (абляции), основанные на прицельном физическом воздействии — лазерном, радиочастотном, микроволновом, ультразвуковым (табл. 2) [15–17].

По базе данных Google Scholar обнаружено, что в наибольшем числе публикаций по термодеструкции гиперфункционирующих околощитовидных желёз применялась микроволновая абляция, в наименьшем — абляция фокусированным ультразвуком высокой интенсивности (high-intensity focused ultrasound, HIFU) (рис. 1).

Таблица 2. Характеристики различных методов термодеструкции гиперфункции околощитовидных желёз при верифицированном гиперпаратиреозе (на основании международных рекомендаций)

Способ абляции	n	Критерии применимости метода	Режим работы	Эффективность	Побочные эффекты
Лазерная	216	- Диаметр поражения ≤ 30 мм - Противопоказания к операции - Ограничения по эктопии - Возраст старше 18 лет	3 Вт 6–10 мин	92%	8% (дисфония)
Радиочастотная	225	- Паратгормон ≥ 800 нг/мл - Число гиперплазий околощитовидных желёз < 4 - Неконтролируемый вторичный гиперпаратиреоз при медикаментозном лечении - Отсутствие серьёзных нарушений свёртываемости крови, сердечной недостаточности или неконтролируемой гипертензии	10–50 Вт 1–2 мин	83,6%	2,1% (преходящая гипокальциемия, преходящая охриплость)
Микроволновая	1467	- Почечная недостаточность с гиперпаратиреозом - Неэффективность консервативного лечения (несмотря на адекватную медикаментозную терапию) - Концентрация паратгормона ≥ 600 пг/мл - Минимум одна увеличенная околощитовидная железа - Минимальный диаметр железы ≥ 6 мм - Не подходит для хирургической резекции - Наличие околощитовидных желёз в труднодоступной для резекции области	30 Вт 3–5 мин	89,4%	6% (охриплость голоса)
Фокусированным ультразвуком высокой интенсивности	30	- Концентрация кальция в сыворотке $\geq 2,60$ ммоль/л - Цитологическое подтверждение поражения паратиреоидного происхождения - Глубина аденомы < 23 мм между задним краем и поверхностью кожи - Толщина аденомы > 8 мм - Расстояние от трахеи > 3 мм, расстояние от пищевода и сонной артерии > 2 мм - Отсутствие значительных макрокальцификаций на расстоянии < 10 мм от цели - Возраст старше 18 лет	5 Вт 2–3 мин	Полная ремиссия у 23% через год. Хороший контроль болезни достигается у 69%	К временным побочным эффектам относились нарушение подвижности голосовых связок (23,1%), подкожный отёк (23,1%), комбинированный эффект (15,2%)

Примечание. n — общее число пациентов, пролеченных на дату написания статьи.

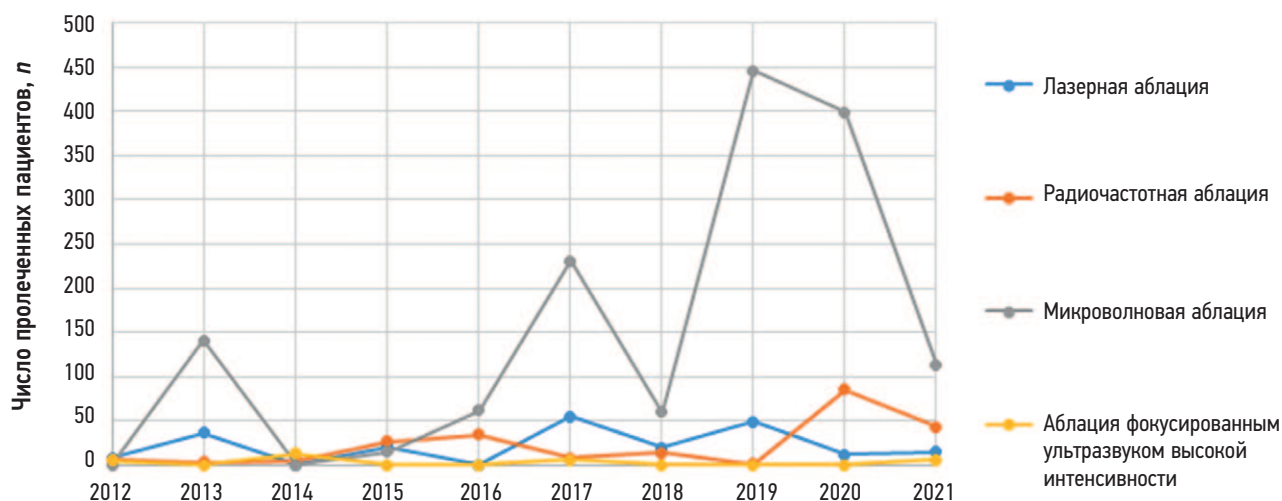


Рис. 1. Динамика публикаций по использованию альтернативных методов деструкции околощитовидных желёз.

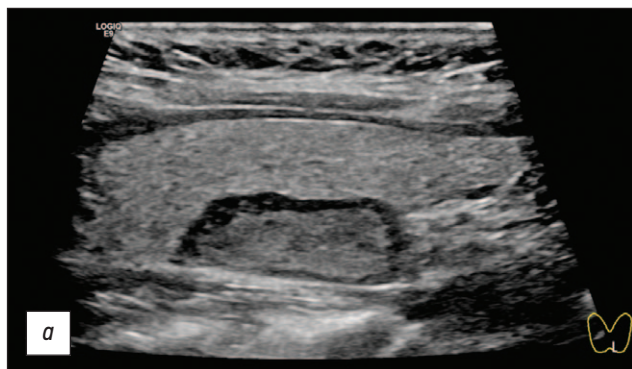
Радиочастотная и лазерная абляция занимают промежуточное положение. Высокая популярность и накопленный большой опыт микроволновой абляции объясняется тем, что она была первой из всех известных на сегодня методов термодеструкции околощитовидных желёз.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ НАВИГАЦИИ

Перед тем как рассмотреть альтернативные хирургические методы деструкции околощитовидных желёз при ГПТ, необходимо осветить современные возможности их визуализации на предоперационном и интраоперационном этапах.

Предоперационная визуализация околощитовидных желёз

Стандартным, самым доступным и безопасным методом предоперационной визуализации при ГПТ является УЗИ (рис. 2).



В дополнение к УЗИ выполняют либо однофазную сцинтиграфию с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, либо двухфазную сцинтиграфию в режиме ОФЭКТ/КТ с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ и $^{99m}\text{TcO}_4$ (пертехнетатом) [18, 19] (рис. 3).

Наиболее информативным методом топической диагностики ГПТ является радионуклидная диагностика с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, особенно в режиме ОФЭКТ/КТ (рис. 4). В среднем чувствительность метода достигает 88% (с положительной прогностической ценностью 96%) [20].

По данным литературы, у пациентов с ПГПТ чувствительность исследований с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ находится на уровне 88% [21]. А комбинация диагностических методов даёт лучшие результаты. Так, сочетание сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ и УЗИ имеет чувствительность 95% по сравнению с 80% для УЗИ и 87% для одной только радионуклидной диагностики [22].

Интраоперационная визуализация при минимально инвазивных методах удаления околощитовидных желёз

Комплементарность методов предоперационной и интраоперационной визуализации является важным фактором для локализации патологических структур

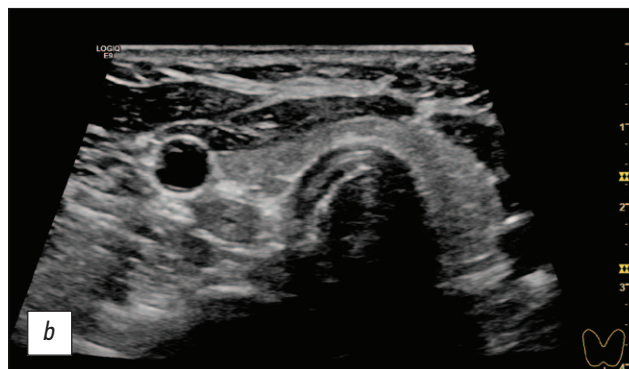


Рис. 2. Ультразвуковое отображение гиперфункционирующих околощитовидных желёз при гиперпаратиреозе: *a* — первичный гиперпаратиреоз; *b* — вторичный гиперпаратиреоз.

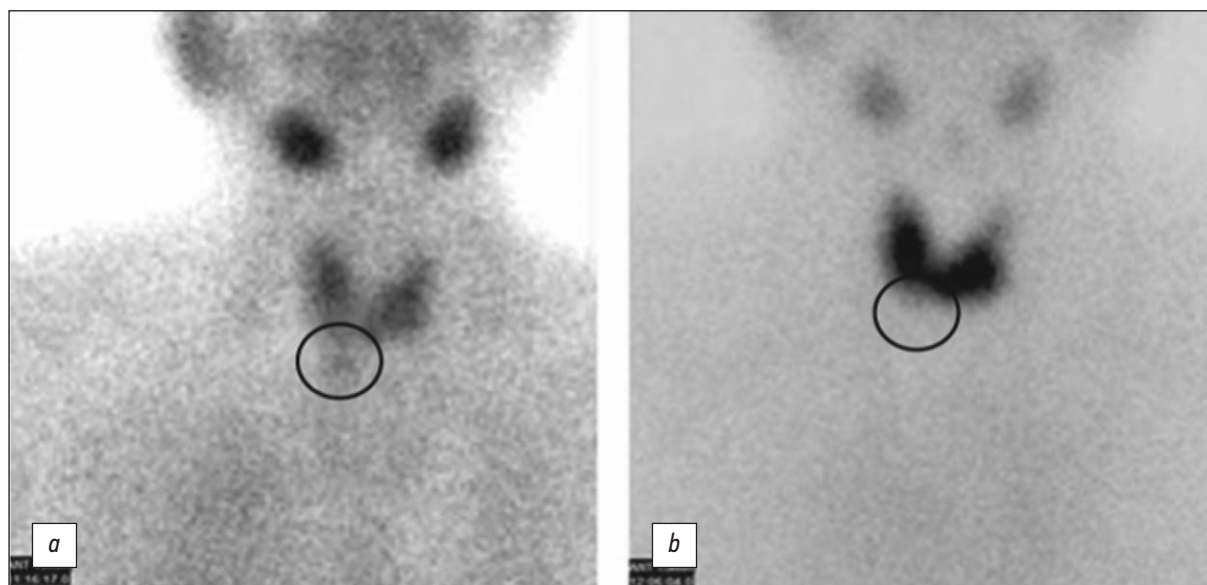


Рис. 3. Двухизотопная сцинтиграфия: *a* — сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI; *b* — сцинтиграфия с ^{99m}Tc -TcO₄.

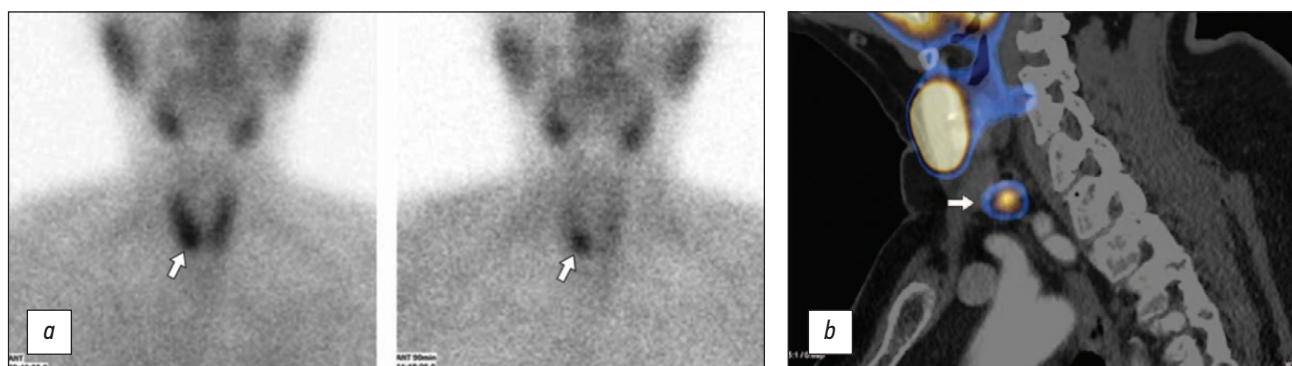


Рис. 4. Радионуклидные исследования с ^{99m}Tc -MIBI (технетрилом): *a* — двухфазная планарная сцинтиграфия (ранний и отсроченный сканы): визуализируется образование околощитовидной железы в проекции правой доли (стрелки) с сохраняющимся повышенным накоплением радиофармпрепарата на отсроченном скане; *b* — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc -MIBI: образование околощитовидной железы позади и книзу от нижнего полюса левой доли (стрелка), накапливающее радиофармпрепарат.

при использовании минимально инвазивных методик удаления околощитовидных желёз (рис. 5).

Среди методов интраоперационной визуализации наиболее часто применяют УЗИ, получая информацию об области интереса в режиме реального времени. Однако с развитием техники в дополнение к УЗИ возможно применение многоканальных гамма-зондов, к которым относят портативные (Sentinella-102) и ручные (CrystalCam) гамма-камеры (рис. 6).

Работа настоящих приборов основана на одинаковых физических принципах, однако в них реализуются разные технические решения, что делает применение ручных гамма-камер более перспективным направлением развития (табл. 3). В силу лучших характеристик CrystalCam даёт более качественное (контрастное) изображение, чем Sentinella-102.

Таким образом, применение интраоперационных методов визуализации позволяет осуществлять контроль

в области ложа щитовидной железы и использовать альтернативные паратиреоидэктомии методы деструкции околощитовидных желёз.

СПОСОБЫ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИИ ГИПЕРФУНКЦИОНИРУЮЩИХ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЁЗ

Методы термоабляции в той или иной степени грешат неконтролируемым воздействием на окружающие ткани, а расположение околощитовидных желёз может соседствовать с возвратным гортанным нервом. Необходимость оценки риска повреждения возвратного гортанного нерва в процессе термоабляции создаёт дополнительные сложности при выборе метода лечения, так как вероятность потери голосовой функции — крайне

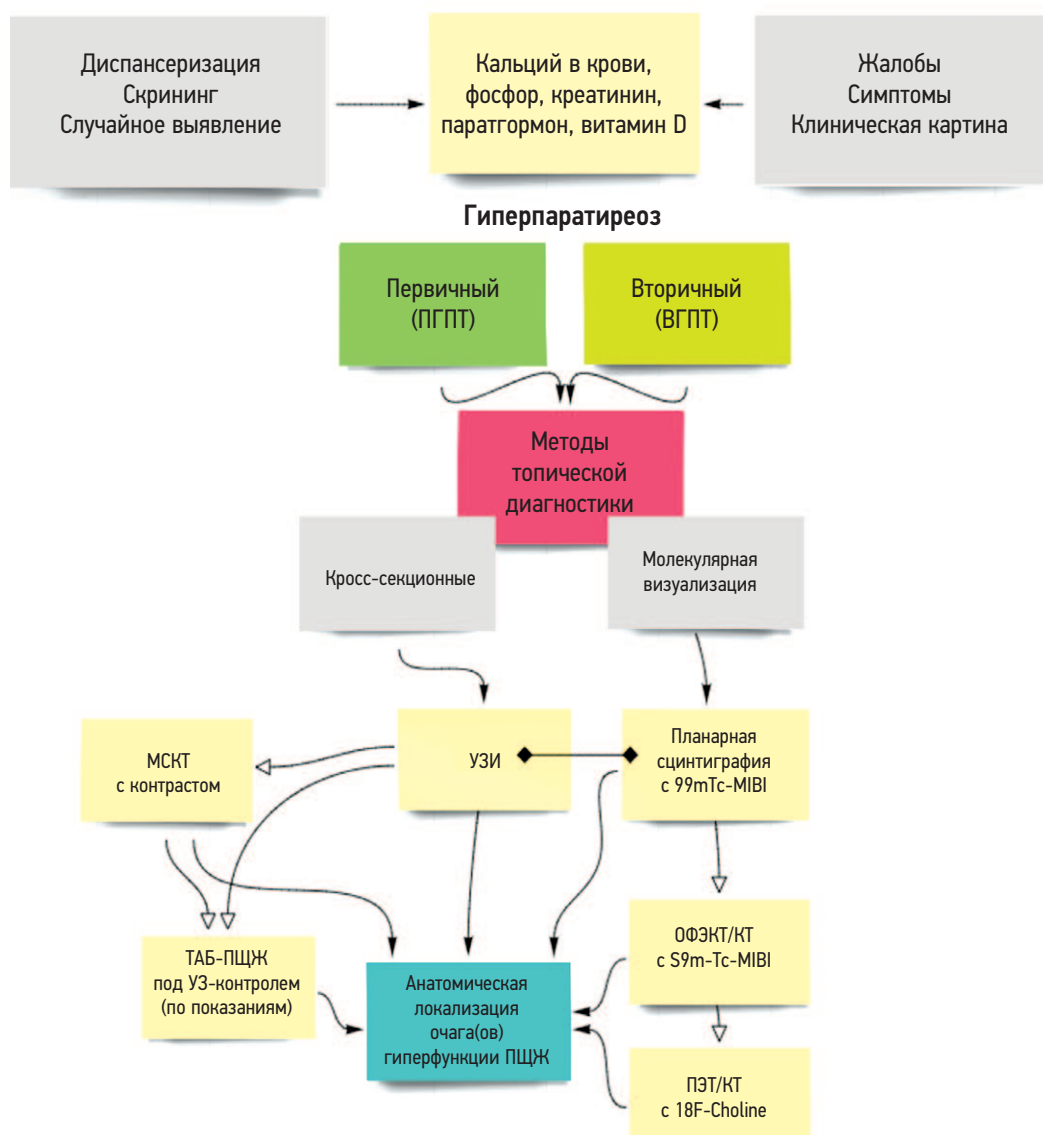


Рис. 5. Алгоритм диагностики гиперпаратиреоза.

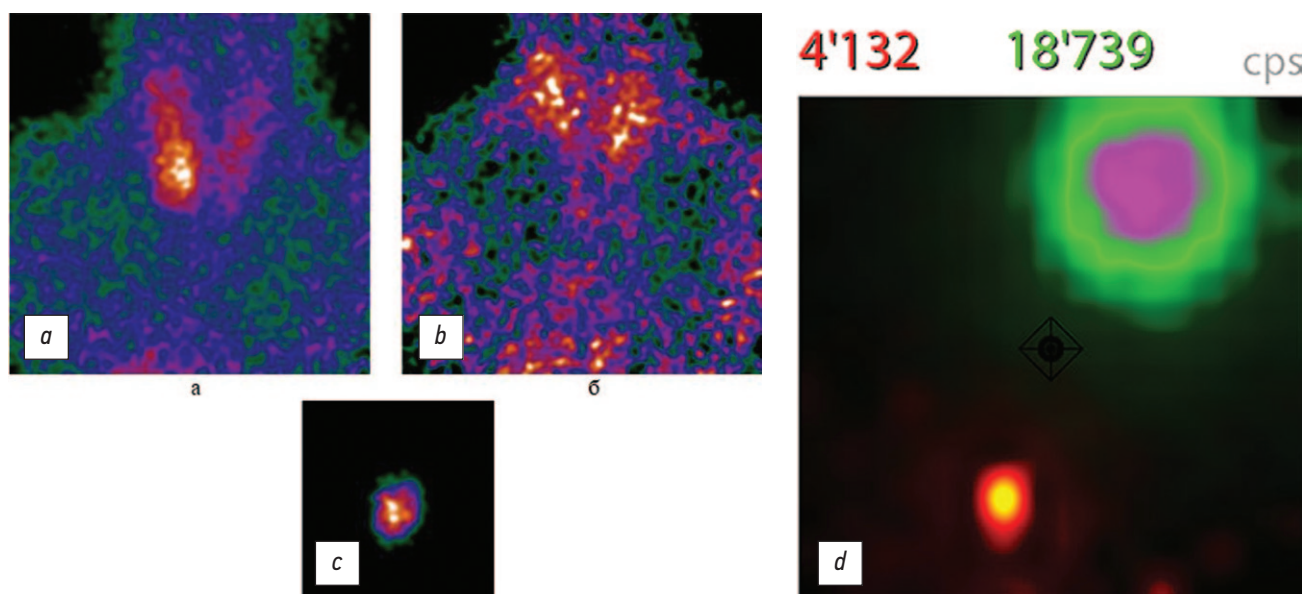


Рис. 6. Изображения, полученные при помощи многоканальных гамма-зондов Sentinella-102 (a–c) и CrystalCam (d).

Таблица 3. Характеристики гамма-зондов

Показатель	Тип установки	
	Портативная гамма-камера	Ручная гамма-камера
Модель	Sentinella-102	CrystalCam
Чувствительность, скорость счёта, МБк	300–200	5000
Скорость счёта, 10 ⁶	1,7	6,2
Пространственное разрешение с коллиматором (собственное), мм	4–10 на расстоянии 10 см при разных коллиматорах	5,4–9,2
Энергетическое разрешение, %	16	<7
Динамический диапазон регистрируемых энергий, кэВ	50–200	40–250

нежелательное осложнение. Чем более фокусировано и контролируемо термическое воздействие, тем меньше риск повреждения окружающих тканей. Так, метод МР-ФУЗ (InSightec, Израиль) использует фокусированный ультразвук под МР-контролем с функцией нагрева объекта термодеструкции (см. ниже). На настоящий момент нет достаточной доказательной базы для полноценного сравнения методов термоабляции и хирургического лечения с точки зрения риска повреждения возвратного гортанного нерва, но доказательная база будет пополняться.

Лазерная деструкция (абляция)

С изобретением американским физиком Теодором Майманом (Theodore Harold Maiman) в 1960 г. лазера на основе кристалла рубина началась эпоха применения этой технологии в различных сферах человеческой жизни, в том числе и в медицине [23]. Уже в 1962 г. лазер нашёл своё первое практическое применение в медицине для микроспайки во время хирургии сетчатки. Таким образом, исторически лазеры изначально применялись в офтальмологии, поскольку глаз и его внутренняя часть благодаря своей прозрачности относятся к наиболее

доступным органам. Первая процедура, которую можно назвать лазерной абляцией, проведена в Национальном медицинском лазерном центре Лондона в 1984 г.: у пациента с раком кожи выполнена операция продолжительностью 10 мин с использованием лазерного излучения Nd-YAG выходной мощностью 20 Вт [24].

В основе лазерной абляции лежит явление нагрева патологических биоструктур за счёт подведения к ним энергии с целью вызвать необратимые поражения на клеточном уровне (некроз тканей из-за нагрева жидкости в клетках и последующего её выпаривания). Как правило, нагрев тканей производится до температуры 50–54°C для достижения коагуляции внутри области интереса.

В настоящее время лазерная абляция всё больше применяется при удалении околощитовидных желёз. Техника выполнения основана на введении в околощитовидную железу волокна под контролем УЗИ (рис. 7). Далее включается лазер, и энергия по волокну подводится внутрь для последующей коагуляции ткани. Для лазерной абляции применяют, как правило, гибридную установку (EchoLaser X4, Esaote, Genova, Италия), сочетающую в себе УЗИ с линейным датчиком и четыре

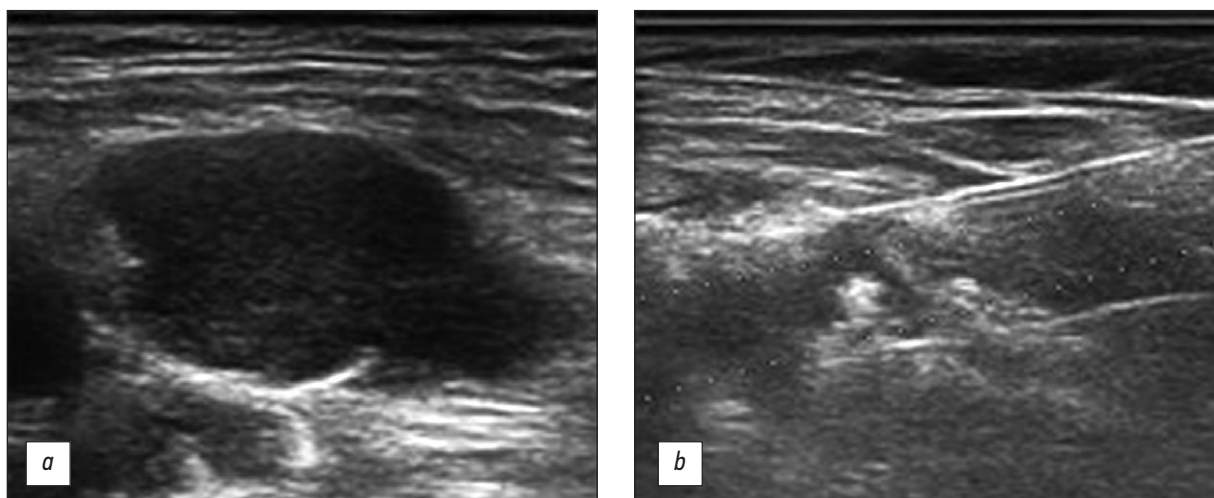


Рис. 7. Лазерная абляция при первичном гиперпаратиреозе: *a* — аденома околощитовидной железы; *b* — наличие двух лазерных волокон и область околощитовидной железы после абляции.

независимых волокна для доставки лазерного излучения к околощитовидной железе. Излучение генерируется диодным лазером с длиной волны 1064 нм, диаметром луча 0,3 мм с уровнем выходной мощности от 1 до 7 Вт. Оптические волокна длиной 1,5 м с сердечником 300 мкм могут вводиться чрескожно в цель при помощи иглы 21G.

Использование лазерной абляции для лечения пациентов с функциональными аденомами околощитовидных желёз демонстрирует высокие уровни устойчивого полного ответа при клинически значимом периоде наблюдения 24 мес. Клинические симптомы гиперпаратиреоза исчезли к 6-му мес, и стойкая серологическая нормализация паратгормона и кальция также наблюдалась к 6-му мес [25].

Радиочастотная абляция

Более ста лет назад, а именно в 1891 г., была открыта способность радиочастотных волн проходить сквозь биологические ткани. При этом было отмечено, что повышение температуры ткани не вызывает нервно-мышечного возбуждения. Это открытие стало отправной точкой в развитии метода радиочастотной абляции [26]. Долгое время учёные сталкивались с проблемой расширения площади некроза ткани при воздействии радиочастотных волн, а решив её, встретились со сложностью, связанной с неконтролируемой формой и непредсказуемостью развития некроза. Лишь к концу XX века с изобретением особого типа электрода, который позволил более точно предсказывать направления некроза в тканях, удалось решить эту проблему [27].

Физическая основа метода заключается в резистивном нагреве через электропроводящий путь (воздействие переменного тока на ткань), состоящий из молекул ткани, большинство частиц в которой — молекулы воды. Дипольные моменты молекул, пытаясь оставаться выровненными в направлении тока, вынуждены колебаться при быстрой подаче переменного тока, передавая при этом колебания соседним молекулам. Потери энергии на трение между соседними молекулами приводят к локальному выделению энергии и повышению температуры выше 50°C, что активирует последующий некроз тканей. Генерация радиоволн происходит в диапазоне частот 450–500 кГц. Основным физическим ограничением метода является его применение в тканях с низкой электропроводностью [28].

Радиочастотную абляцию применяют при различных опухолях, включая опухоли лёгких, почек, груди, костей, щитовидной железы и печени [29–31]. В последнее время стали проводить исследования, связанные с проверкой эффективности и безопасности методики при лечении ПГПТ, и рассматривать её как альтернативу открытой паратиреоидэктомии [32]. Процедура проводится под контролем УЗИ. Через прокол в аденому вводится зонд, при этом суммарная мощность, подведённая

в аденому, варьирует от 10 до 70 Вт в зависимости от размеров образования [33].

Метод является альтернативой открытой паратиреоидэктомии пациентам с сопутствующими заболеваниями с единственной аденомой, которая хорошо видна на УЗИ и ОФЭКТ/КТ. Хорошими кандидатами являются также аденомы больших размеров, вызывающие дискомфорт в шее или косметические проблемы. При подозрении на злокачественность образования околощитовидных желёз (УЗ-признаки местной инвазии, размеры >3 см, лабораторно паратгормон >300 пмоль/л; альбуминскорректированный кальций >3 ммоль/л) выполнение процедуры противопоказано! При подозрении на карциному околощитовидной железы рекомендуются хирургическое удаление и патоморфологическая верификация.

Микроволновая абляция

Метод микроволновой абляции является самым «молодым». Первые упоминания о применении микроволновой абляции датированы ещё 80-ми годами прошлого века, но лишь в XXI веке стали производиться серийно специальные генераторы, подходящие для проведения этой процедуры, что в значительной степени подтолкнуло развитие направления [34].

В основе механизма микроволновой абляции лежит действие электромагнитных полей с более высокими частотами — от 915 МГц до 2,45 ГГц. Этот тип излучения находится между инфракрасным излучением и радиоволнами. Молекулы воды полярны, т.е. электрические заряды на молекулах несимметричны. Часть молекулы, содержащая два атома водорода, заряжена положительно, а часть, содержащая кислород, — отрицательно. Молекулы функционируют как небольшие электрические диполи, которые быстро вращаются взад и вперёд в пространственной ориентации, пытаясь выровняться с зарядами противоположной полярности. Полярные молекулы в ткани вынуждены непрерывно перестраиваться с осциллирующим электрическим полем, увеличивая свою кинетическую энергию и, следовательно, температуру ткани. Ткани с высоким процентным содержанием воды (как в твёрдых органах и опухолях) являются наиболее благоприятными для этого типа нагрева. При достижении температуры от 50 до 100°C происходит активация белковой и ферментативной деградации и денатурации гистоновых комплексов, которые необходимы для поддержания третичной структуры ДНК. После воздействия этих цитотоксических температур со временем наступает клеточная гибель посредством коагуляционного некроза [35].

Микроволновую абляцию при ПГПТ проводят под контролем УЗИ. Хирург через иглу 17G создаёт доступ для подведения антенны аппликатора к околощитовидной железе. На конце аппликатора формируется поле, посредством которого происходит передача

энергии ткани. Абляция проводится в режиме фракционирования при подводимой мощности 30 Вт в течение 25–30 с на каждую точку в объёме. Длительность процедуры составляет от 3 до 5 мин и осуществляется до получения на УЗ-изображении гипоехогенной картины [36].

Согласно литературным данным, частота повторного и стойкого гиперпаратиреоза после паратиреоидэктомии составляла 0,83–26 и 0,4–15% соответственно [37]. Частота местных рецидивов достигала 8,8%, а новых случаев — 11,8% при применении метода микроволновой абляции для удаления околощитовидных желёз. Безусловно, абляция отличалась от хирургического лечения, но долгосрочная эффективность не уступала паратиреоидэктомии [38]. Использование микроволновой абляции в качестве радикального метода лечения пациентов с ПГПТ безопасно и эффективно, а длительный период наблюдения не показал увеличения количества осложнений.

Абляция фокусированным ультразвуком высокой интенсивности (high-intensity focused ultrasound, HIFU)

В 1927 г. R.W. Wood и A.L. Loomis впервые представили тепловые свойства ультразвука высокой интенсивности. Впоследствии, в 1942 г., J.G. Lynn описал использование сфокусированного ультразвукового генератора, способного вызывать очаговую термическую абляцию *ex vivo* образцов печени, а также мозга через промежуточные участки черепа, мозговых оболочек без повреждения кожи [39]. В 1950-х годах братья William Fry и Francis Fry разработали транскраниальную систему на основе ультразвука высокой интенсивности, которую можно было использовать после трепанации черепа у животных для нацеливания на глубокие участки мозга, что способствовало развитию интереса к данному типу абляции для лечения двигательных расстройств, таких как болезнь Паркинсона [40].

Самые ранние случаи абляционной терапии ультразвуком высокой интенсивности описаны в начале 1990-х годов у пациентов с заболеваниями простаты, а благодаря дальнейшему совершенствованию методов визуализации (УЗИ, МРТ) можно стало лечить широкий спектр доброкачественных и злокачественных опухолей [41]. В настоящее время метод HIFU применяется для удаления доброкачественных функционально-активных узловых образований щитовидной железы, гиперфункционирующих околощитовидных желёз, а также при раке предстательной железы [42–44].

Формирование ультразвуковых волн происходит в результате обратного пьезоэффекта. Генератор подаёт переменное напряжение на обкладки пластинки, приложенные к пьезокристаллу (кристалл кварца), в результате под действием электрического поля происходит деформация кристаллической решётки,

и возникают вынужденные колебания. Резонанс колебаний наблюдается при совпадении частоты изменения напряжения электрического поля и собственной частоты колебания кристалла. В результате, при уменьшении толщины кристалла в прилегающих слоях окружающей среды образуется разрежение, а при его увеличении — сгущение частиц среды. Таким образом, в среде возникает ультразвуковая волна, которая распространяется в направлении, перпендикулярном поверхности пьезокристалла.

Ультразвуковые волны формируются в частотном диапазоне от 20 кГц до 1 ТГц. Терапевтический ультразвук обладает интенсивностью более 5 Вт/см², которая способна вызывать коагуляционный некроз ткани и наиболее часто используется для абляции. Денатурация белка и коагуляционный некроз обычно происходят при 56°C и имеют продолжительность воздействия 1 с, тогда как температура выше 43°C в течение 1 ч может сделать ткань более восприимчивой к химиотерапии и облучению. Повышение температуры биологической ткани, вызванное поглощением ультразвукового излучения, линейно пропорционально интенсивности звука.

В настоящее время единственной доступной системой для проведения абляции ультразвуком высокой интенсивности при ПГПТ является EchoPulse (Theraclion, Париж, Франция). Прибор содержит блок диагностического ультразвука для интраоперационной визуализации (7,5 МГц) и компонент терапевтического ультразвука (3 МГц) для подведения энергии к целевому объёму. Специальный охлаждающий контур для устройства снижает температуру между последовательными импульсами. Импульс терапевтического ультразвука создаёт область абляции в виде эллипса с длиной большой полуоси 4,5 мм и малой полуоси 1 мм. После предварительного планирования процедуры подаются несколько импульсов для выполнения абляции. Безопасные границы обрабатываемой области составляют 3 мм от трахеи, 2 мм от сонной артерии и 5 мм от кожи. Максимальная обрабатываемая глубина от поверхности кожи — 28 мм. Процедура обычно проводится под седацией, пациент находится в сознании, местная анестезия требуется редко.

Таким образом, размер околощитовидных желёз и концентрация паратиреоидного гормона значительно уменьшаются через месяц после терапии. Концентрация кальция медленно снижается. Полная ремиссия отмечается у 23% через год, хороший контроль болезни достигается у 69%, а процедура считается неудачной у 8%. Количество сеансов в значительной степени зависит от терапевтического ответа [45].

Несмотря на то что результаты проведённых исследований обнадеживают, терапия ультразвуком высокой интенсивности по-прежнему имеет некоторые ограничивающие факторы. Процедура трудоёмкая. Пациент

должен оставаться неподвижным в течение всего времени абляции, поскольку при его перемещении лечение придётся начинать заново. Кроме того, необходимы дополнительные процедуры для лечения крупных и глубоких поражений, поскольку максимальная глубина, на которой работает метод, составляет всего 28 мм от кожи. Если между датчиком и кожей есть шрамы или родинки, абляция данным методом невозможна. Для внедрения абляции фокусированным ультразвуком высокой интенсивности в клиническую практику необходимы более масштабные исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что качество деструкции очагов гиперпаратиреоза при применении вышеупомянутых методов может существенно отличаться. Аденомы или гиперплазии околощитовидных желёз функционируют каждой клеткой, и деструкция только части железы может не дать должного эффекта. В этой связи наиболее существенные споры вызывает определение объёма деструкции для достижения наилучшего результата и с учётом вероятности развития осложнений. В вошедших в настоящий обзор статьях объём деструкции определяли под контролем УЗИ и сопоставляли с данными предоперационного ОФЭКТ/КТ. Стойких осложнений либо не наблюдалось, либо авторы их не указали в своих результатах, что дополнительно актуализирует необходимость прямых сравнительных и рандомизированных клинических исследований, посвящённых этому вопросу.

С практической точки зрения, при определении объёма деструкции крайне важно учитывать природу гиперпаратиреоза и отдельно рассматривать применение методов термоабляции при первичном и вторичном (почечного происхождения) гиперпаратиреозе. Это совсем разные заболевания, и тактика применения методов малоинвазивного воздействия при этих заболеваниях может быть разной. Морфологические изменения при первичном и вторичном гиперпаратиреозе кардинально отличаются друг от друга, поэтому и объём деструкции при этих заболеваниях может быть разным.

Отдельную настороженность вызывают вопросы долгосрочной эффективности методов термоабляции в сравнении с хирургическим лечением. В подавляющем большинстве проанализированных в обзоре статей прослеживается позитивное отношение авторов к использованию альтернативных методов лечения и крайне редко встречается критическое сравнение методов с традиционными (радикальными). К сожалению, к сегодняшнему дню не накоплено достаточно данных по долгосрочному наблюдению пациентов после термоабляции в рамках сравнительных исследований по оценке эффективности в сравнении с традиционными методами, поэтому на данном этапе целесообразность применения альтернативных методов в основном следует рассматривать только при невозможности применения традиционных способов.

На основе проанализированной информации мы разработали собственный алгоритм лечения гиперпаратиреоза, учитывающий возможности применения альтернативных методов (рис. 8). Этот алгоритм отличается от тактики, предусмотренной утверждёнными Минздравом России клиническими рекомендациями по лечению первичного гиперпаратиреоза, а также от рекомендаций по лечению вторичного гиперпаратиреоза KDIGO [46] и KDOQI [47]. Однако сформулированный алгоритм основан на более современных данных и результатах новейших исследований с применением описанных в обзоре технологий, что делает его актуальным для дальнейшего

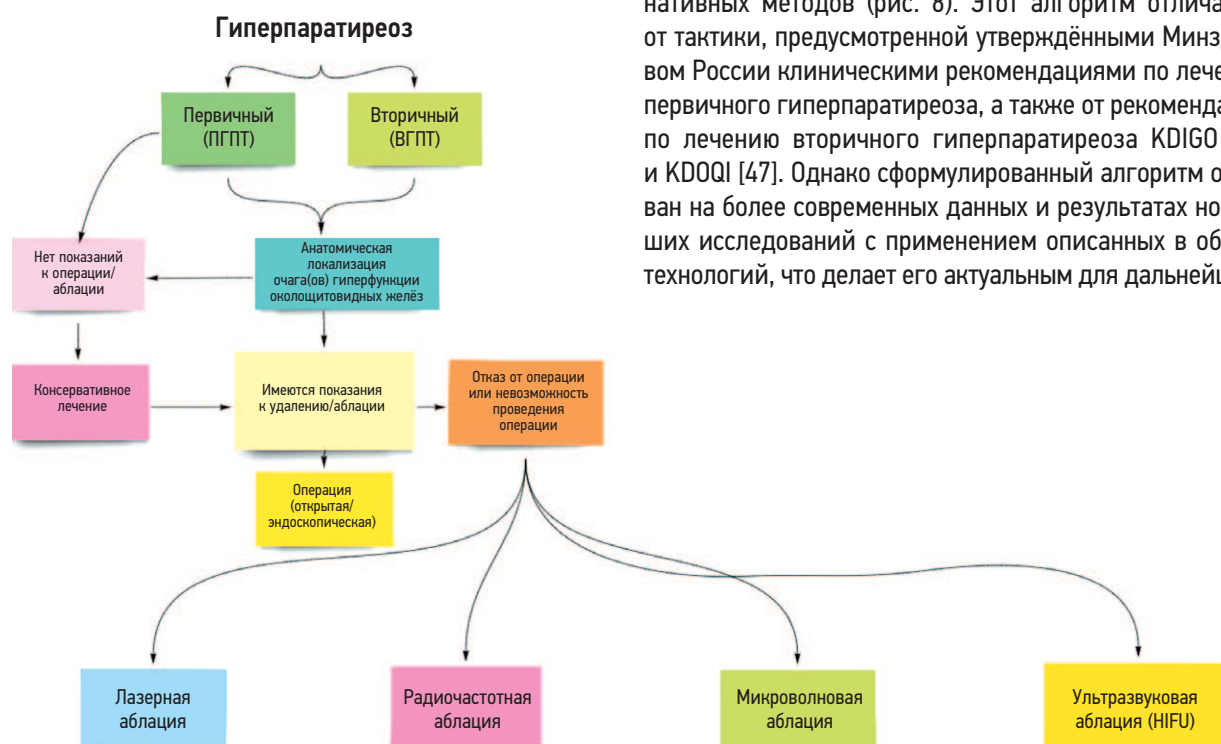


Рис. 8. Алгоритм лечения гиперпаратиреоза.

Лазерная абляция	Радиочастотная абляция	Микроволновая абляция	Ультразвуковая абляция (HIFU)
1. Высокий уровень полного ответа на лечение при клинически значимом периоде наблюдения в течение 24 месяцев 2. Исчезновение клинических симптомов гиперпаратиреоза к 6-му месяцу 3. Стойкая серологическая нормализация паратгормона и кальция к 6-му месяцу	1. Абляция аденом больших размеров, вызывающих дискомфорт в шее или косметические проблемы 2. Случаи неконтролируемого гиперпаратиреоза при медикаментозном лечении	1. Долгосрочная эффективность не уступает паратиреоидэктомии 2. Наличие околощитовидных желёз, которые расположены в труднодоступной для резекции области	1. Значительное уменьшение размера околощитовидной железы и концентрации паратиреоидного гормона через месяц после терапии 2. Процедура проводится под сознательной седацией, и редко требуется местная анестезия
1. Ограничение по эктопии 2. Диаметр образования <30 мм 3. Недостаточная выборка пациентов для рассматривания побочных эффектов 4. Риск удаления карциномы околощитовидных желёз вместо аденомы	1. Риск удаления карциномы околощитовидных желёз вместо аденомы 2. Не применим в случае серьёзных нарушений свёртываемости крови, сердечной недостаточности или неконтролируемой гипертензии 3. Ограничение по эктопии	1. Частота местных рецидивов составила 8,8%, новых случаев — 11,8% 2. Риск удаления карциномы околощитовидных желёз вместо аденомы 3. Диаметр железы >6 мм	1. Наличие значительных макрокальцификаций на расстоянии менее 10 мм от околощитовидной железы 2. Цитологическое подтверждение паратиреоидного происхождения поражения 3. Ограничение по эктопии 4. Отсутствие масштабных исследований

Рис. 9. Краткая характеристика преимуществ (зелёный цвет) и недостатков (красный цвет) методов термодеструкции околощитовидных желёз.

обсуждения, но не меняет и не ставит под сомнение другие алгоритмы.

Итак, в обзоре проанализированы четыре метода термодеструкции ГПТ как альтернатива хирургическому вмешательству (рис. 9). Методы используют различные физические принципы термической абляции, и накоплен значительный клинический опыт их применения. Источник ГПТ устанавливается в результате использования функционально-топических методов диагностики. Современный алгоритм предоперационной топической диагностики ГПТ, включающий УЗИ, МСКТ, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, позволяет достигать 95%-ной выявляемости гиперфункционирующих околощитовидных желёз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, любой из выбранных методов термодеструкции требует контроля (ультразвуковой, МРТ) термического воздействия, а также высокой квалификации и опыта специалистов. Каждый из четырёх базовых методов термодеструкции гиперфункционирующих околощитовидных желёз имеет свои преимущества и недостатки, профиль эффективности и безопасности. Как показывает анализ клинической практики, наибольшей популярностью в настоящее время пользуется метод микроволновой абляции — первый и наиболее известный, однако, на наш взгляд, потенциально более эффективным и безопасным методом является лазерная абляция. Это объясняется, прежде всего, технической возможностью метода в более прицельной и УЗ-контролируемой термодеструкции.

С учётом того, что далеко не всех пациентов, имеющих показания к хирургическому лечению ГПТ, удаётся прооперировать, интерес к совершенствованию альтернативных нехирургических методов лечения будет возрастать.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. П.О. Румянцев — концепция и дизайн исследования, обработка материалов, написание текста; А.А. Бубнов — дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, оформление иллюстраций; М.В. Дегтярев, К.Ю. Слащук — написание текста, оформление иллюстраций, сбор и обработка материалов; С.М. Захарова, Д.Ю. Агибалов — оформление иллюстраций, анализ полученных данных; В.Ю. Тимошенко — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Competing interests. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. Rumiantsev P.O. — study conception and design, data analysis, drafting of the manuscript; Bubnov A.A. — study conception and design, analysis and picking up information, illustrations, drafting of the manuscript; Degtyarev M.V., Slashchuk K.Y. — drafting of the manuscript, illustrations, analysis and picking up information; Zakharova S.M., Agibalov D.Yu. — illustrations, analysis information; Timoshenko V.Yu. — analysis information, drafting of the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fraser W.D. Hyperparathyroidism // *Lancet*. 2009. Vol. 374, N 9684. P. 145–158. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9
2. Vadeloo T., Donnan P.T., Leese G.P. A population-based study of the epidemiology of chronic hypoparathyroidism // *J Bone Miner Res*. 2018. Vol. 33, N 3. P. 478–485. doi: 10.1002/jbmr.3329
3. Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019. Т. 15, № 1. С. 19–29. doi: 10.14341/ket10213
4. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Ковалева Е.В. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза // *Ожирение и метаболизм*. 2017. Т. 14, № 3. С. 48–53. doi: 10.14341/omet2017348-53
5. Сморок В.Н., Кузнецов Н.С., Артемова А.М., и др. Хирургическое лечение больных с вторичным гиперпаратиреозом при хронической почечной недостаточности // *Проблемы эндокринологии*. 2003. Т. 49, № 6. С. 36–41. doi: 10.14341/probl11761
6. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., и др. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы // *Эндокринная хирургия*. 2019. Т. 13, № 4. С. 153–174. doi: 10.14341/serg12241
7. Broos W.M., van der Zant F.M., Knol J.J., Wondergem M. Choline PET/CT in parathyroid imaging: a systematic review // *Nucl Med Commun*. 2019. Vol. 40, N 2. P. 96–105. doi: 10.1097/MNM.0000000000000952
8. Yu N., Leese G.P., Smith D., Donnan P.T. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the parathyroid epidemiology and audit research study // *QJM*. 2011. Vol. 104, N 6. P. 513–521. doi: 10.1093/qjmed/hcq261
9. Ishii H., Stechman M.J., Watkinson J.C., et al. A review of parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism from the United Kingdom Registry of Endocrine and Thyroid Surgery (UKRETS) // *World J Surg*. 2021. Vol. 45. P. 782–789. doi: 10.1007/s00268-020-05885-5
10. Kim M.S., Kim G.H., Lee C.H., et al. Surgical outcomes of subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism // *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2020. Vol. 13, N 2. P. 173–178. doi: 10.21053/ceo.2019.01340
11. LeBlanc R.A., Isaac A., Abele J., et al. Validation of a novel method for localization of parathyroid adenomas using SPECT/CT // *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018. Vol. 47, N 1. P. 65. doi: 10.1186/s40463-018-0307-6
12. Zhao S., Guo X., Taniguchi M., et al. Detection of mediastinal lymph node metastases using indocyanine green (ICG) fluorescence imaging in an orthotopic implantation model // *Anticancer Res*. 2020. Vol. 40, N 4. P. 1875–1882. doi: 10.21873/anticancer.14141
13. Kose E., Rudin A.V., Kahramangil B., et al. Autofluorescence imaging of parathyroid glands: An assessment of potential indications // *Surgery*. 2020. Vol. 167, N 1. P. 173–179. doi: 10.1016/j.surg.2019.04.072
14. Wu B., Haigh P.I., Hwang R., et al. Underutilization of parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. Vol. 95, N 9. P. 4324–4330. doi: 10.1210/jc.2009-2819
15. Kovatcheva R.D., Vlahov J.D., Stoinov J.I., et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment in uraemic secondary hyperparathyroidism // *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol. 27, N 1. P. 76–80. doi: 10.1093/ndt/gfr590
16. Korkusuz H., Nimsdorf F., Happel C., et al. Percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules. Functional imaging in comparison to nodular volume reduction at a 3-month follow-up // *Nuklearmedizin*. 2015. Vol. 54, N 1. P. 13–19. doi: 10.3413/Nukmed-0678-14-06
17. Zeng Z., Peng C.Z., Liu J.B., et al. Efficacy of ultrasound-guided radiofrequency ablation of parathyroid hyperplasia: single session vs. two-session for effect on hypocalcemia // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 6206. doi: 10.1038/s41598-020-63299-8
18. Casara D., Rubello D., Piotta A., Pelizzo M.R. 99mTc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroid surgery planned on the basis of a preoperative combined 99mTc-pertechnetate/99mTc-MIBI and ultrasound imaging protocol // *Eur J Nucl Med*. 2000. Vol. 27, N 9. P. 1300–1304. doi: 10.1007/s002590000297
19. Huang Z., Lou C. 99mTcO4-/99mTc-MIBI dual-tracer scintigraphy for preoperative localization of parathyroid adenomas // *J Int Med Res*. 2019. Vol. 47, N 2. P. 836–845. doi: 10.1177/0300060518813742
20. Zhang R., Zhang Z., Huang P., et al. Diagnostic performance of ultrasonography, dual-phase 99mTc-MIBI scintigraphy, early and delayed 99mTc-MIBI SPECT/CT in preoperative parathyroid gland localization in secondary hyperparathyroidism // *BMC Med Imaging*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 91. doi: 10.1186/s12880-020-00490-3
21. Treglia G., Sadeghi R., Schalin-Jäntti C., et al. Detection rate of 99m Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis // *Head Neck*. 2016. Vol. 38, Suppl 1. P. 2159–2172. doi: 10.1002/hed.24027
22. Huber G.F., Hüllner M., Schmid C., et al. Benefit of 18F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery // *Eur Radiol*. 2018. Vol. 28, N 6. P. 2700–2707. doi: 10.1007/s00330-017-5190-4
23. Pacella C.M., Mauri G. History of laser ablation. Image-guided laser ablation. Springer, Cham. 2020. doi: 10.1007/978-3-030-21748-8_1
24. Bown S.G. Phototherapy in tumors // *World J Surg*. 1983. Vol. 7, N 6. P. 700–709. doi: 10.1007/BF01655209
25. Appelbaum L., Goldberg S.N., Ierace T., Mauri G. US-guided laser treatment of parathyroid adenomas // *Int J Hyperthermia*. 2020. Vol. 37, N 1. P. 366–372. doi: 10.1080/02656736.2020.1750712
26. Rhim H., Goldberg S.N., Dodd G.D., et al. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors // *Radiographics*. 2001. Vol. 21. P. 17–35. doi: 10.1148/radiographics.21.suppl_1.g01oc11s17
27. McGahan J.P., Dodd G. Radiofrequency ablation of the liver // *American Journal of Roentgenology*. 2001. Vol. 176, N 1. P. 3–16. doi: 10.2214/ajr.176.1.1760003
28. Hong K., Georgiades C. Radiofrequency ablation: mechanism of action and devices // *J Vasc Interv Radiol*. 2010. Vol. 21, Suppl 8. P. 179–186. doi: 10.1016/j.jvir.2010.04.008
29. Zhang M., Tufano R.P., Russell J.O. Ultrasound-Guided radiofrequency ablation versus surgery for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: results of over 5 years' follow-up // *Thyroid*. 2020. Vol. 30, N 3. P. 408–417. doi: 10.1089/thy.2019.0147
30. Schullian P., Johnston E.W., Putzer D., et al. Safety and efficacy of stereotactic radiofrequency ablation for very large (≥ 8 cm) primary

and metastatic liver tumors // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 1618. doi: 10.1038/s41598-020-58383-y

31. Marshall H.R., Shakeri S., Hosseiny M., et al. Long-Term survival after percutaneous radiofrequency ablation of pathologically proven renal cell carcinoma in 100 patients // *J Vasc Interv Radiol*. 2020. Vol. 31, N 1. P. 15–24. doi: 10.1016/j.jvir.2019.09.011

32. Laird A.M., Libutti S.K. Minimally invasive parathyroidectomy versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism // *Surg Oncol Clin N Am*. 2016. Vol. 25, N 1. P. 103–118. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.012

33. Ha E.J., Baek J.H., Baek S.M. Minimally invasive treatment for benign parathyroid lesions: treatment efficacy and safety based on nodule characteristics // *Korean J Radiol*. 2020. Vol. 21, N 12. P. 1383–1392. doi: 10.3348/kjr.2020.0037

34. Сидоров Д.В., Степанов С.О., Гришин Н.А., и др. Микроволновая абляция при лечении злокачественных новообразований печени // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013. Т. 1, № 2. С. 27–31.

35. Lubner M.G., Brace C.L., Hinshaw J.L., Lee F.T. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices // *J Vasc Interv Radiol*. 2010. Vol. 21, Suppl 8. P. 192–203. doi: 10.1016/j.jvir.2010.04.007

36. Wei Y., Peng L., Li Y., et al. Clinical study on safety and efficacy of microwave ablation for primary hyperparathyroidism // *Korean J Radiol*. 2020. Vol. 21, N 5. P. 572–581. doi: 10.3348/kjr.2019.0593

37. Schlosser K., Bartsch D.K., Diener M.K., et al. Total parathyroidectomy with routine thymectomy and autotransplantation versus total parathyroidectomy alone for secondary hyperparathyroidism: results of a nonconfirmatory multicenter prospective randomized controlled pilot trial // *Annals of Surgery*. 2016. Vol. 264, N 5. P. 745–753. doi: 10.1097/SLA.0000000000001875

38. Zhuo L., Zhang L., Peng L.L., et al. Microwave ablation of hyperplastic parathyroid glands is a treatment option for end-stage renal disease patients ineligible for surgical resec-

tion // *Int J Hyperthermia*. 2019. Vol. 36, N 1. P. 29–35. doi: 10.1080/02656736.2018.1528392

39. Copelan A., Hartman J., Chehab M., Venkatesan A.M. High-Intensity focused ultrasound: current status for image-guided therapy // *Semin Intervent Radiol*. 2015. Vol. 32, N 4. P. 398–415. doi: 10.1055/s-0035-1564793

40. Suleimanov E.A., Filonenko E.V., Moskvicheva L.I., et al. The possibility of hifu therapy at the present stage // *Research and Practical Medicine Journal*. 2016. Vol. 3, N 3. P. 76–82. doi: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-8

41. Limani K., Aoun F., Holz S., et al. Single high intensity focused ultrasound session as a whole gland primary treatment for clinically localized prostate cancer: 10-year outcomes // *Prostate Cancer*. 2014. Vol. 2014. P. 186782. doi: 10.1155/2014/186782

42. Chung S.R., Baek J.H., Suh C.H., et al. Efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for treating benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis // *Acta Radiologica*. 2020. Vol. 61, N 12. P. 1636–1643. doi: 10.1177/0284185120909339

43. Ploussard G. Re: Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: multi-institutional analysis of 418 patients // *Eur Urol*. 2018. Vol. 73, N 1. P. 140–141. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.031

44. Tsamatropoulos P., Valcavi R. HIFU and RFA ablation for thyroid and parathyroid disease. Advanced thyroid and parathyroid ultrasound. Springer, Cham; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-44100-9_36

45. Kovatcheva R., Vlahov J., Stoinov J., et al. US-guided high-intensity focused ultrasound as a promising non-invasive method for treatment of primary hyperparathyroidism // *Eur Radiol*. 2014. Vol. 24, N 9. P. 2052–2058. doi: 10.1007/s00330-014-3252-4

46. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // *Nephron Clin Pract*. 2012. Vol. 120, N 4. P. 179–184. doi: 10.1159/000339789

47. Daugirdas J.T., Depner T.A., Inrig J., et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update // *Am J Kidney Dis*. 2015. Vol. 66, N 5. P. 884–930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015

REFERENCES

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145–158. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9

2. Vadeloo T., Donnan PT, Leese GP. A population-based study of the epidemiology of chronic hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2018;33(3):478–485. doi: 10.1002/jbmr.3329

3. Yanevskaya LG, Karonova TL, Sleptsov IV, et al. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Retrospective study. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2019;15(1):19–29. (In Russ). doi: 10.14341/ket10213

4. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. Challenges in differential diagnosis between primary and secondary forms of hyperparathyroidism. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(3):48–53. (In Russ). doi: 10.14341/omet2017348-53

5. Smorshchok VN, Kuznetsov NS, Artemova AM, et al. Surgical treatment of patients with secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Problems of Endocrinology*. 2003;49(6):36–41. (In Russ). doi: 10.14341/probl11761

6. Slashchuk KY, Degtyarev MV, Romyantsev PO, et al. Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism.

Literature review. *Endocrine Surgery*. 2019;13(4):153–174. (In Russ). doi: 10.14341/serg12241

7. Broos WM, van der Zant FM, Knol JJ, Wondergem M. Choline PET/CT in parathyroid imaging: a systematic review. *Nucl Med Commun*. 2019;40(2):96–105. doi: 10.1097/MNM.0000000000000952

8. Yu N, Leese GP, Smith D, Donnan PT. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the parathyroid epidemiology and audit research study. *QJM*. 2011;104(6):513–521. doi: 10.1093/qjmed/hcq261

9. Ishii H, Stechman MJ, Watkinson JC, et al. A review of parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism from the United Kingdom Registry of Endocrine and Thyroid Surgery (UKRETS). *World J Surg*. 2021;45:782–789. doi: 10.1007/s00268-020-05885-5

10. Kim MS, Kim GH, Lee CH, et al. Surgical outcomes of subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2020;13(2):173–178. doi: 10.21053/ceo.2019.01340

11. LeBlanc RA, Isaac A, Abele J, et al. Validation of a novel method for localization of parathyroid adenomas using SPECT/CT. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;47(1):65. doi: 10.1186/s40463-018-0307-6

12. Zhao S, Guo X, Taniguchi M, et al. Detection of mediastinal lymph node metastases using indocyanine green (ICG) fluorescence imaging in an orthotopic implantation model. *Anticancer Res.* 2020;40(4):1875–1882. doi: 10.21873/anticancer.14141
13. Kose E, Rudin AV, Kahramangil B, et al. Autofluorescence imaging of parathyroid glands: An assessment of potential indications. *Surgery.* 2020;167(1):173–179. doi: 10.1016/j.surg.2019.04.072
14. Wu B, Haigh PI, Hwang R, et al. Underutilization of parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4324–4330. doi: 10.1210/jc.2009-2819
15. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Stoinov JI, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment in uraemic secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(1):76–80. doi: 10.1093/ndt/gfr590
16. Korkusuz H, Nimsdorf F, Happel C, et al. Percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules. Functional imaging in comparison to nodular volume reduction at a 3-month follow-up. *Nuklearmedizin.* 2015;54(1):13–19. doi: 10.3413/Nukmed-0678-14-06
17. Zeng Z, Peng CZ, Liu JB, et al. Efficacy of ultrasound-guided radiofrequency ablation of parathyroid hyperplasia: single session vs. two-session for effect on hypocalcemia. *Sci Rep.* 2020;10(1):6206. doi: 10.1038/s41598-020-63299-8
18. Casara D, Rubello D, Piotto A, Pelizzo MR. 99mTc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroid surgery planned on the basis of a preoperative combined 99mTc-pertechnetate/99mTc-MIBI and ultrasound imaging protocol. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(9):1300–1304. doi: 10.1007/s002590000297
19. Huang Z, Lou C. 99mTcO₄–/99mTc-MIBI dual-tracer scintigraphy for preoperative localization of parathyroid adenomas. *J Int Med Res.* 2019;47(2):836–845. doi: 10.1177/0300060518813742
20. Zhang R, Zhang Z, Huang P, et al. Diagnostic performance of ultrasonography, dual-phase 99mTc-MIBI scintigraphy, early and delayed 99mTc-MIBI SPECT/CT in preoperative parathyroid gland localization in secondary hyperparathyroidism. *BMC Med Imaging.* 2020;20(1):91. doi: 10.1186/s12880-020-00490-3
21. Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jäntti C, et al. Detection rate of 99mTc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Head Neck.* 2016;38(Suppl 1):2159–2172. doi: 10.1002/hed.24027
22. Huber GF, Hüllner M, Schmid C, et al. Benefit of 18F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol.* 2018;28(6):2700–2707. doi: 10.1007/s00330-017-5190-4
23. Pacella CM, Mauri G. History of laser ablation. image-guided laser ablation. Springer, Cham; 2020. doi: 10.1007/978-3-030-21748-8_1
24. Bown SG. Phototherapy in tumors. *World J Surg.* 1983;7(6):700–709. doi: 10.1007/BF01655209
25. Appelbaum L, Goldberg SN, Ierace T, Mauri G. US-guided laser treatment of parathyroid adenomas. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):366–372. doi: 10.1080/02656736.2020.1750712
26. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD, et al. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics.* 2001;21:S17–S35. doi: 10.1148/radiographics.21.suppl_1.g01oc11s17
27. McGahan JP, Dodd G. Radiofrequency ablation of the liver. *American Journal of Roentgenology.* 2001;176(1): 3–16 doi: 10.2214 / ajr.176.1.1760003
28. Hong K, Georgiades C. Radiofrequency ablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(8 Suppl):179–186. doi: 10.1016/j.jvir.2010.04.008
29. Zhang M, Tufano RP, Russell JO. Ultrasound-Guided radiofrequency ablation versus surgery for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: results of over 5 years' follow-up. *Thyroid.* 2020;30(3):408–417. doi: 10.1089/thy.2019.0147
30. Schullian P, Johnston EW, Putzer D, et al. Safety and efficacy of stereotactic radiofrequency ablation for very large (≥8 cm) primary and metastatic liver tumors. *Sci Rep.* 2020;10(1):1618. doi: 10.1038/s41598-020-58383-y
31. Marshall HR, Shakeri S, Hosseiny M, et al. Long-term survival after percutaneous radiofrequency ablation of pathologically proven renal cell carcinoma in 100 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2020;31(1):15–24. doi: 10.1016/j.jvir.2019.09.011
32. Laird AM, Libutti SK. Minimally invasive parathyroidectomy versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(1):103–118. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.012
33. Ha EJ, Baek JH, Baek SM. Minimally invasive treatment for benign parathyroid lesions: treatment efficacy and safety based on nodule characteristics. *Korean J Radiol.* 2020;21(12):1383–1392. doi: 10.3348/kjr.2020.0037
34. Sidorov DV, Stepanov SO, Grishin NA, et al. Microwave ablation in the treatment of liver malignancies. *Oncology. Journal named after P.A. Herzen.* 2013;1(2):27–31. (In Russ).
35. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(8):192–203 doi: 10.1016/j.jvir.2010.04.007
36. Wei Y, Peng L, Li Y, et al. Clinical study on safety and efficacy of microwave ablation for primary hyperparathyroidism. *Korean J Radiol.* 2020;21(5):572–581. doi: 10.3348/kjr.2019.0593
37. Schlosser K, Bartsch DK, Diener MK, et al. Total parathyroidectomy with routine thymectomy and autotransplantation versus total parathyroidectomy alone for secondary hyperparathyroidism: results of a nonconfirmatory multicenter prospective randomized controlled pilot trial. *Annals of Surgery.* 2016;264(5):745–753. doi: 10.1097/SLA.0000000000001875
38. Zhuo L, Zhang L, Peng LL, et al. Microwave ablation of hyperplastic parathyroid glands is a treatment option for end-stage renal disease patients ineligible for surgical resection. *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):29–35. doi: 10.1080/02656736.2018.1528392
39. Copelan A, Hartman J, Chehab M, Venkatesan AM. High-Intensity focused ultrasound: current status for image-guided therapy. *Semin Intervent Radiol.* 2015;32(4):398–415. doi: 10.1055/s-0035-1564793
40. Suleimanov EA, Filonenko EV, Moskvicheva LI, et al. The possibility of hifu therapy at the present stage. *Research and Practical Medicine Journal.* 2016;3(3):76–82. (In Russ). doi: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-8
41. Limani K, Aoun F, Holz S, et al. Single high intensity focused ultrasound session as a whole gland primary treatment for clinically localized prostate cancer: 10-year outcomes. *Prostate Cancer.* 2014;2014:186782. doi: 10.1155/2014/186782
42. Chung SR, Baek JH, Suh CH, et al. Efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for treating benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Acta Radiologica.* 2020;61(12):1636–1643. doi: 10.1177/0284185120909339
43. Ploussard G. Re: Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radia-

tion therapy: multi-institutional analysis of 418 patients. *Eur Urol*. 2018;73(1):140–141. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.031

44. Tsamatopoulos P, Valcavi R. HIFU and RFA Ablation for thyroid and parathyroid disease. *Advanced thyroid and parathyroid ultrasound*. Springer, Cham; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-44100-9_36

45. Kovatcheva R, Vlahov J, Stoinov J, et al. US-guided high-intensity focused ultrasound as a promising non-invasive method for treat-

ment of primary hyperparathyroidism. *Eur Radiol*. 2014;24(9):2052–2058. doi: 10.1007/s00330-014-3252-4

46. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):179–184. doi: 10.1159/000339789

47. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884–930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015

ОБ АВТОРАХ

*** Румянцев Павел Олегович**, д.м.н.;

адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург,

ул. Малая Конюшенная, д. 8;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>;

eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

Бубнов Александр Андреевич;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-6982>;

eLibrary SPIN: 9380-1293; e-mail: bubnov96@mail.ru

Дегтярев Михаил Владимирович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>;

eLibrary SPIN: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

Слащук Константин Юрьевич;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>;

eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

Захарова Светлана Михайловна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6059-2827>;

eLibrary SPIN: 9441-4035; e-mail: smzakharova@mail.ru

Агибалов Дмитрий Юрьевич;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2995-7140>;

eLibrary SPIN: 6938-5804; e-mail: agibalovd@bk.ru

Тимошенко Виктор Юрьевич, д.ф.-м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3234-1427>;

eLibrary SPIN: 7536-2368; e-mail: vtimoshe@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Pavel O. Rumyantsev**, MD, Dr. Sci. (Med.);

address: 8 Malaya Konyushennaya str., Saint Petersburg,

191186, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>;

eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

Aleksandr A. Bubnov;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-6982>;

eLibrary SPIN: 9380-1293; e-mail: bubnov96@mail.ru

Mikhail V. Degtyarev, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>;

eLibrary SPIN: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

Konstantin Y. Slashchuk, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>;

eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

Svetlana M. Zakharova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6059-2827>;

eLibrary SPIN: 9441-4035; e-mail: smzakharova@mail.ru

Dmitry Yu. Agibalov;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2995-7140>;

eLibrary SPIN: 6938-5804; e-mail: agibalovd@bk.ru

Victor Yu. Timoshenko, Dr. Sci. (Phys-Math), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3234-1427>;

eLibrary SPIN: 7536-2368; e-mail: vtimoshe@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71633>

Новые методы визуализации атеросклероза

M.B.J. Syed, A.J. Fletcher, R.O. Forsythe, J. Kaczynski, D.E. Newby, M.R. Dweck, E.J.R. van Beek

University of Edinburgh, Эдинбург, Великобритания

АННОТАЦИЯ

Атеросклероз — это хроническое иммуномодулируемое заболевание, которое поражает артерии и приводит к значительному бремени болезней во всём мире. Традиционные методы визуализации сосредоточены на морфологических особенностях атеросклероза, таких как степень стеноза, вызванного поражением сосудов. С появлением современных компьютерных, магнитно-резонансных и позитронно-эмиссионных томографов повысились скорость получения изображений и пространственное разрешение, что обеспечивает широкие возможности их применения в клинической практике. Комплексная визуализация способствует более точному прогнозированию сердечно-сосудистого риска и даёт развёрнутую информацию о состоянии и метаболических процессах в стенках сосудов. Конкретные этапы развития болезни можно выявить с помощью биологических индикаторов и «умных» контрастных веществ. Эти подходы позволяют врачам оценить метаболическое состояние атеросклеротической бляшки.

В обзоре представлены данные о современных методах визуализации атеросклероза, применение которых может выявить основные морфологические характеристики заболевания.

Данная публикация является перепечатанной версией статьи с переводом оригинала [Syed MB, Fletcher AJ, Forsythe RO, Kaczynski J, Newby DE, Dweck MR, van Beek EJ. Emerging techniques in atherosclerosis imaging. *Br J Radiol.* 2019;92(1103):20180309. doi: 10.1259/bjr.20180309] на русский язык.

Ключевые слова: атеросклероз; ультразвуковое исследование; лучевая диагностика; магнитно-резонансная томография; позитронно-эмиссионная томография; сердечно-сосудистый риск; оптическая когерентная томография; молекулярная визуализация.

Как цитировать

Syed M.B., Fletcher A.J., Forsythe R.O., Kaczynski J., Newby D.E., Dweck M.R., van Beek E.J. Новые методы визуализации атеросклероза // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 3. С. 386–409. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71633>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71633>

Emerging techniques in atherosclerosis imaging

Maaz B.J. Syed, Alexander J. Fletcher, Rachael O. Forsythe, Jakub Kaczynski, David E. Newby, Marc R. Dweck, Edwin J.R. van Beek

University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom

ABSTRACT

Atherosclerosis is a chronic immunomodulated disease that affects multiple vascular beds and results in a significant worldwide disease burden. Conventional imaging modalities focus on the morphological features of atherosclerotic disease such as the degree of stenosis caused by a lesion. Modern CT, MR and positron emission tomography scanners have seen significant improvements in the rapidity of image acquisition and spatial resolution. This has increased the scope for the clinical application of these modalities. Multimodality imaging can improve cardiovascular risk prediction by informing on the constituency and metabolic processes within the vessel wall. Specific disease processes can be targeted using novel biological tracers and “smart” contrast agents. These approaches have the potential to inform clinicians of the metabolic state of atherosclerotic plaque.

This review will provide an overview of current imaging techniques for the imaging of atherosclerosis and how various modalities can provide information that enhances the depiction of basic morphology.

This publication is the reprint with Russian translation from original: Syed MB, Fletcher AJ, Forsythe RO, Kaczynski J, Newby DE, Dweck MR, van Beek EJ. Emerging techniques in atherosclerosis imaging. *Br J Radiol.* 2019;92(1103):20180309. doi: 10.1259/bjr.20180309.

Keywords: atherosclerosis; ultrasound diagnostics; radiology; magnetic resonance imaging; positron emission tomography; cardiovascular risk; optical coherence tomography; molecular imaging.

To cite this article

Syed MB, Fletcher AJ, Forsythe RO, Kaczynski J, Newby DE, Dweck MR, van Beek EJ. Emerging techniques in atherosclerosis imaging. *Digital Diagnostics.* 2021;2(3):386–409. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71633>

Received: 17.06.2021

Accepted: 17.06.2021

Published: 21.09.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71633>

动脉粥样硬化成像的新方法

Maaz B.J. Syed, Alexander J. Fletcher, Rachael O. Forsythe, Jakub Kaczynski, David E. Newby, Marc R. Dweck, Edwin J.R. van Beek

University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom

简评

动脉粥样硬化是一种慢性免疫调节疾病，影响动脉，在全世界造成相当大的疾病负担。传统的影像学方法侧重于动脉粥样硬化的形态特征，如血管病变引起的狭窄程度。随着现代计算机、磁共振和正电子发射断层扫描的出现，图像获取率和空间分辨率都有所提高，为其在临床中的应用提供了广泛的可能性。集成成像有助于更准确地预测心血管风险，并提供有关血管壁状态和代谢过程的详细信息。可以使用生物指标和“智能”造影剂识别疾病发展的特定阶段。这些方法使医生能够评估动脉粥样硬化斑块的代谢状态。

综述介绍了现代动脉粥样硬化影像学方法的数据，应用这些方法将有助于揭示疾病的主要形态特征。

本出版物是该文章的重印版，并附有原文的翻译[Syed MB, Fletcher AJ, Forsythe RO, Kaczynski J, Newby DE, Dweck MR, van Beek EJ. Emerging techniques in atherosclerosis imaging. *Br J Radiol* 2019;92(1103):20180309. doi: 10.1259/bjr.20180309]成俄语。

关键词：动脉粥样硬化； 超声程序； 放射诊断； 磁共振成像； 正电子发射断层扫描； 心血管风险； 光学相干断层扫描； 分子成像。

引用本文

Syed MB, Fletcher AJ, Forsythe RO, Kaczynski J, Newby DE, Dweck MR, van Beek EJ. 动脉粥样硬化成像的新方法. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):386–409. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD71633>

收到: 17.06.2021

接受: 17.06.2021

发布日期: 21.09.2021

Список сокращений

КТ — компьютерная томография
 КТА — компьютерная томографическая ангиография
 МРС — магнитно-резонансная спектроскопия
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 ОКТ — оптическая когерентная томография
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 18F-FDG (fluorodeoxyglucose, 18F) — 18F-фтордезоксиглюкоза, радиофармпрепарат

18F-MISO (18F-flumisonidazole) — 18F-флумисонидазол, радиофармпрепарат
 18F-NaF (18F-sodium fluoride) — 18F-фторид натрия, радиофармпрепарат
 USPIO (ultra-small superparamagnetic particles of iron oxide) — сверхмалые парамагнитные частицы оксида железа, радиофармпрепарат

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз — хронический иммуномодулируемый патологический процесс с поражением сосудов — является основной причиной заболеваемости и смертности во всём мире [1]. Как правило, атеросклероз развивается медленно и характеризуется длительной бессимптомной фазой. На поздних стадиях из-за сужения просвета сосудов появляются симптомы при физической нагрузке, а в ряде случаев развиваются неблагоприятные события, обусловленные разрывом бляшки и формированием местной окклюзии, как при инфаркте миокарда. Кроме того, внезапный разрыв атеросклеротической бляшки способен вызвать дистальную эмболию, что обычно наблюдается при ишемическом инсульте дистального типа в проксимальном отделе внутренней сонной артерии.

Технологии структурной визуализации сосудов всего организма стремительно развиваются. Некоторые морфологические особенности атеросклеротических бляшек связаны с повышенным риском развития заболевания [2]. Комплексное применение известных стратегий визуализации в сочетании с «умными» контрастными веществами и биологическими индикаторами позволяет дополнительно оценить биологическую активность в бляшках и получить более полное представление о патофизиологических процессах, что позволит улучшить методологию стратификации и управления рисками у пациентов.

В данном обзоре основное внимание уделяется доступным методам визуализации атеросклероза, описанию наиболее подходящих из них для визуализации отдельных компонентов сердечно-сосудистой системы и иллюстрации того, как изучение биологической активности в бляшках расширяет возможности в выявлении заболеваний, оценке рисков и ведении пациентов.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Атеросклероз — это мультифокальное и иммуновоспалительное заболевание артерий среднего и крупного калибра [3]. Воздействие известных факторов риска, таких как гипертония, гиперхолестеринемия и курение,

создаёт системную среду, которая способствует эндотелиальной дисфункции [4], окислению липопротеинов [5], образованию свободных радикалов кислорода [6], миграции лейкоцитов [7]. В результате накопления окисленных липопротеинов в стенке сосуда образуются липидные полосы. Макрофаги мигрируют по эндотелию и фагоцитируют богатые липидами белки. Высокое внутриклеточное содержание холестерина в макрофагах вызывает гибель клеток. Их остатки наряду с некротическими эндотелиальными и гладкомышечными клетками являются основной составляющей богатого липидами ядра (рис. 1) [8].

Атеросклеротические бляшки состоят из некротических тканей, образовавшихся в результате внешнего ремоделирования, и фиброзной покрышки на поверхности интимы. Нестабильные бляшки склонны к разрыву и имеют некоторые патологоанатомические особенности, такие как большие богатые липидами некротические ядра, содержащиеся в тонкой (менее 65 мкм), богатой макрофагами фиброзной покрышке с очагами микрокальцификации [9]. В метаболически активных бляшках макрофаги накапливаются в фиброзной покрышке и разрушают внеклеточный матрикс, вырабатываемый гладкомышечными клетками сосудов [7]. Некротическое ядро создаёт микросреду гипоксии и инициирует ангиогенез [10].

Отложение кальция при воспалении стенок сосудов — это опосредованный макрофагами репаративный ответ на отложение окисленных липидов и эндотелиальную дисфункцию. Однако кальцификация сосудов не является пассивным побочным продуктом деградации, напротив, это активный и контролируемый процесс. Процесс кальцификации при атеросклерозе в первую очередь затрагивает интиму, что отличает его от медиальной кальцификации, обычно наблюдаемой у пациентов с диабетом или хронической болезнью почек и характеризующейся концентрической трансмуральной морфологией [11]. Кальцификация сосудов начинается на микроскопическом уровне (за пределами стандартной визуализации) и представляет собой отложение кристаллов гидроксиапатита, богатых кальцием и фосфатом [12]. Эта ранняя стадия микрокальцификации

Активная фаза заболевания

Неактивная фаза заболевания

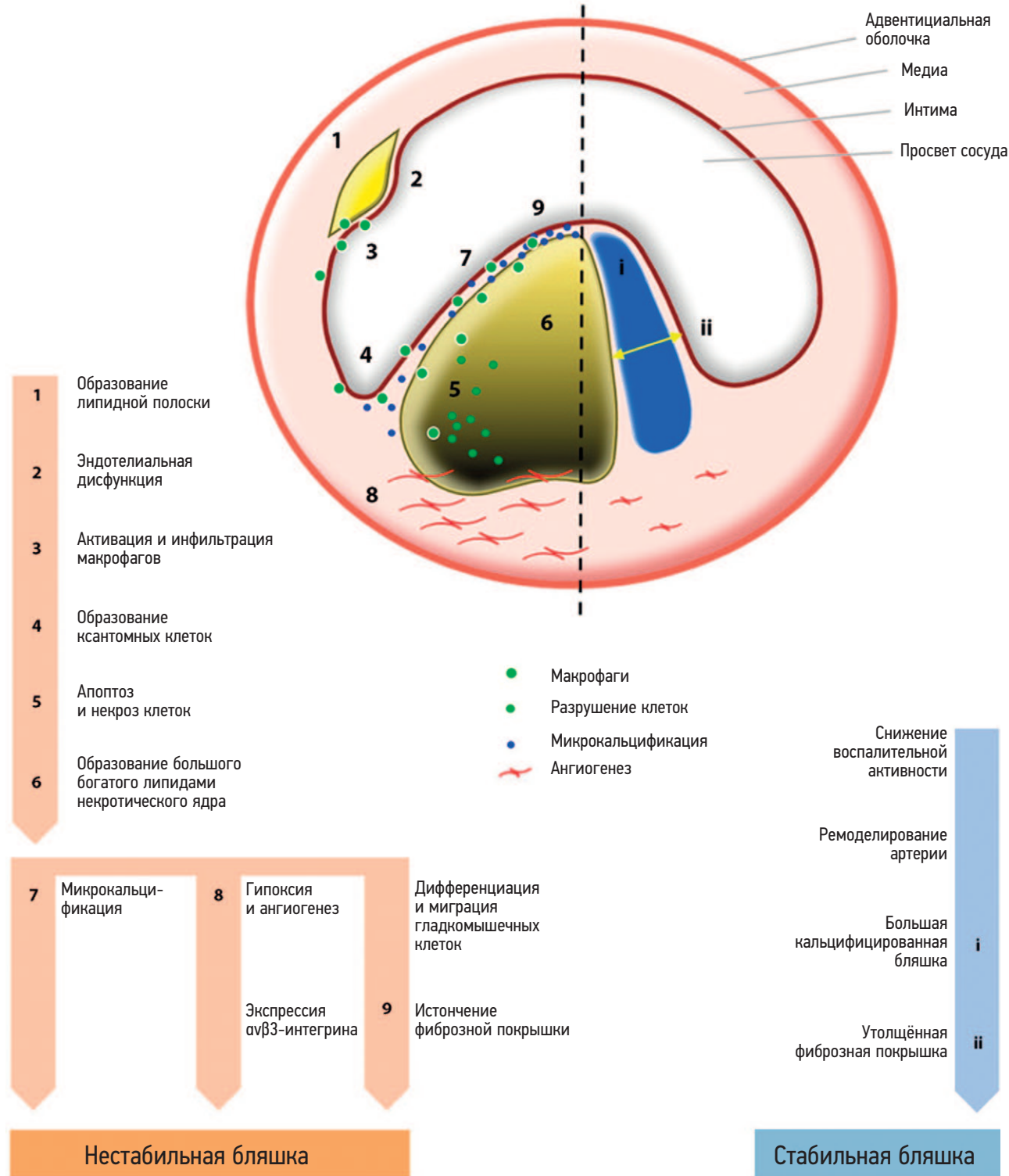


Рис. 1. Патопфизиология атеросклероза. Поперечный срез артерии свидетельствует о том, что прогрессирующий атеросклероз характеризуется интенсивной биологической активностью, вызванной инфильтрацией макрофагов в ответ на субэндотелиальное накопление окисленных липопротеинов. Ряд процессов приводит к гибели клеток и образованию богатого липидами некротического ядра. Локальная гипоксия в области богатого липидами ядра вызывает экспрессию $\alpha v\beta 3$ -интегрина и ангиогенез. В результате инфильтрации макрофагами и потери сосудистых гладкомышечных клеток происходит истончение фиброзной покрышки, а вследствие гибели клеток вокруг некротического ядра возникают очаги микрокальцификации. Такая биологически активная бляшка подвержена высокому риску разрыва. Неактивная фаза атеросклероза, напротив, представляет собой хроническое излеченное воспаление с положительным ремоделированием. Для стабильной бляшки характерны кальцификация фиброзной покрышки и низкий риск разрыва.

свидетельствует об интенсивной биологической активности и повышенной нестабильности бляшки. Впоследствии отложения, образованные в результате макроскопической кальцификации, становятся более крупными, бляшка — стабильной, а заболевание переходит в более спокойную фазу.

Нестабильные бляшки имеют тонкую фиброзную покрышку, лишённую сосудистых гладкомышечных клеток, и характеризуются интенсивным накоплением макрофагов [13]. Разрыв фиброзной покрышки приводит к попаданию богатого липидами некротического ядра в просвет сосуда, инициируя быстрый и агрессивный тромбоз, который может вызвать окклюзию артерии. Однако разрыв бляшки часто протекает бессимптомно. Со временем, в результате васкулярного ремоделирования в сосудах образуются тромбы, а степень тяжести стеноза становится более выраженной.

Ангиогенез и коллатерализация могут частично компенсировать снижение кровотока, вызванное усилением стеноза сосудов, однако если разрушение артерии происходит стремительно, действие компенсаторного ангиогенеза будет недостаточным, что может привести к тяжёлой форме ишемии. Разрыв нестабильной бляшки опасен внезапной артериальной окклюзией, уменьшением перфузии тканей и необратимым поражением органов-мишеней, поэтому с целью минимизации некроза тканей требуется своевременное проведение терапевтической реперфузии [14].

АНАТОМИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Анатомическая визуализация разнообразна и гибка, её основные цели — выявление сужения просвета и определение характеристик атеросклеротической бляшки. Визуализация также позволяет глобально оценить бремя атеросклеротического поражения в сосудистом бассейне, что позволяет врачам стратифицировать риск будущих неблагоприятных событий.

Катетерная контрастная ангиография — наиболее распространённый метод визуализации коронарных сосудов, который позволяет получить изображение высокого пространственно-временного разрешения. Катетерная ангиография, являясь ничем иным, как «люменогаммой» коронарного кровообращения, открывает широкие возможности для медицинских вмешательств.

Определение характеристик атеросклеротической бляшки возможно, но для этого требуется специальное оборудование. Внутрисосудистая оптическая и ультразвуковая визуализация позволяют детально оценить морфологические изменения бляшки. Эти методы — оптимальный выбор для обследования пациентов из групп высокого риска, которым могут потребоваться вмешательства одновременно на двух и более сосудах.

В некоторых случаях возникает необходимость выявления неблагоприятных характеристик бляшки

с помощью неинвазивных методов визуализации. Это особенно актуально для пациентов группы низкого и среднего риска. В современной медицине всё чаще используют неинвазивные методы визуализации для выявления сердечно-сосудистых заболеваний. Компьютерная и магнитно-резонансная ангиография достаточно безопасны и представляют собой надёжную альтернативу катетерной ангиографии. Эти методы визуализации позволяют одновременно получить изображение стенки сосуда и любых окружающих её поражённых участков. Аналогичным образом с помощью ультразвука можно определить кровоток через поражённый участок для количественной оценки стеноза, при этом состояние бляшки можно оценить с помощью спектрального анализа и специализированных контрастных веществ. Кроме того, неинвазивные методы визуализации положительно влияют на принятие клинических решений, позволяя проводить диагностику без соответствующих вмешательств, а многопрофильной команде специалистов — принимать наиболее рациональные решения.

В данной статье мы рассматриваем доступные методы визуализации морфологических особенностей сосудов с атеросклеротическим поражением и кратко останавливаемся на том, как эти методы помогают в определении характеристик бляшки.

Внутрисосудистая визуализация

Методы внутрисосудистой визуализации позволяют получать изображения в непосредственной близости от бляшки, т.е. изображения с чрезвычайно высоким разрешением.

Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет получить исключительно детальные изображения фиброзной покрышки с помощью оптического излучения ближнего инфракрасного диапазона, передаваемого через оптоволоконный провод (рис. 2, с). При ОКТ катетер размещают над проводником, а в обескровленный сосудистый бассейн вводят физиологический раствор или контрастное вещество. Анализ частотных характеристик позволяет получить детальные изображения прилегающей тонкой фиброзной покрышки. Полученные результаты хорошо коррелируют с гистологическими данными [15]. Высокочастотные сигналы в фиброзной покрышке указывают на прилипание макрофагов и образование тромба [16]. Для того чтобы получить снимки высокого разрешения, необходимо свести к минимуму проникновение сигнала в близлежащие ткани, что ограничивает оценку более глубоких компонентов бляшки. ОКТ используется в клинической практике для обнаружения нестабильных бляшек и проведения антитромботической терапии [17, 18]. В настоящее время ОКТ используется для этих целей при стенозе сонных артерий [19] и заболеваниях периферических сосудов [20].

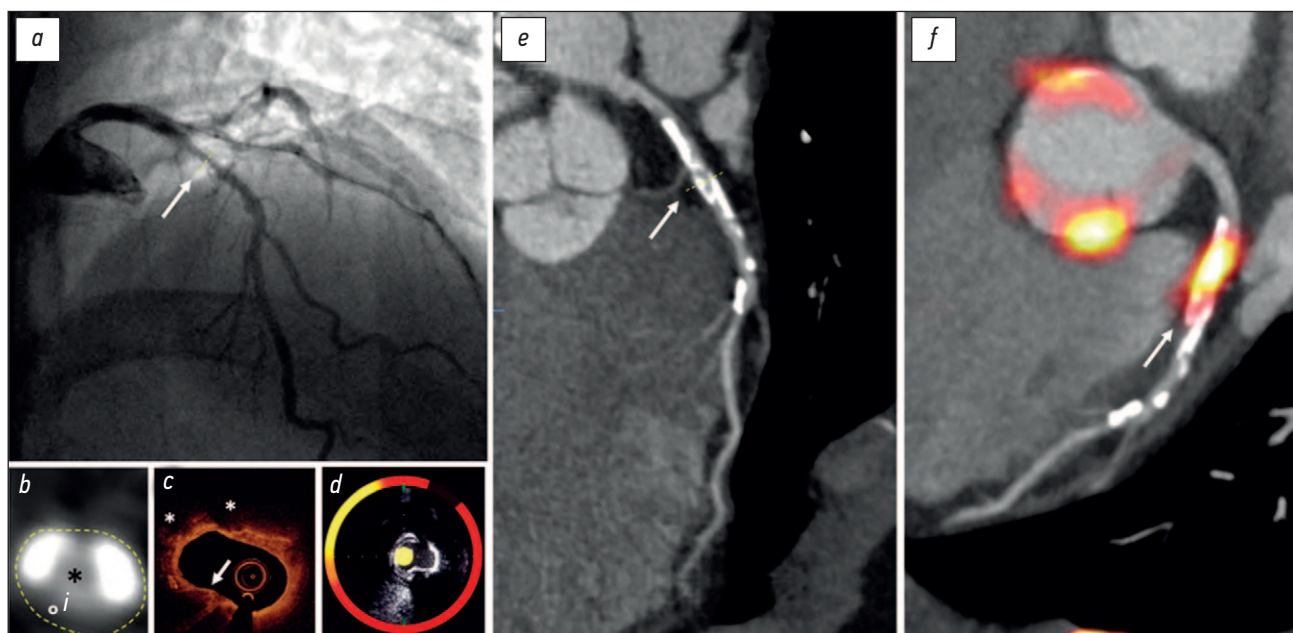


Рис. 2. Визуализация атеросклероза коронарных сосудов у пациента с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST. *a* — катетерная ангиография демонстрирует неравномерное поражение в проксимальном отделе левой передней нисходящей коронарной артерии (стрелка). *b* — трансаксиальное изображение, полученное при компьютерной томографии (i), свидетельствует о поражении коронарного русла с образованием сложной структуры, состоящей из кальцинированной (белой) бляшки и фиброзно-жировой ткани (*) вокруг центрального протока (*). *c* — при оптической когерентной томографии выявлены тонкая фиброзная покрывка (стрелка) и липидные пятна (*). *d* — спектроскопия в ближней инфракрасной области и внутрисосудистое ультразвуковое исследование подтверждают высокую липидную нагрузку в бляшке (жёлтый цвет). *e* — при реконструкции центральной линии левой передней нисходящей артерии визуализируются очаги кальцификации и бляшки вдоль всего сосуда (стрелка). *f* — позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией, выявляет высокое поглощение ^{18}F -фторида натрия в атеросклеротической бляшке (стрелка) [18].

Спектроскопия в ближней инфракрасной области / внутрисосудистое ультразвуковое исследование

Спектроскопия в ближней инфракрасной области — ещё один инвазивный метод визуализации с использованием катетера, который не требует обескровливания сосуда и использует рассеяние волн для создания карты градиента, соответствующей вероятности накопления липидов (рис. 2, d). Полученный в результате индекс нагрузки на липидные ядра указывает на соотношение высокого содержания липидов в прилежащих структурах к общей площади исследования. Современные датчики сочетаются с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием (УЗИ) для обеспечения структурного контекста морфологических данных [21].

Внутрисосудистое УЗИ — давно применяемый и, следовательно, более рентабельный метод визуализации, чем ОКТ и спектроскопия ближней инфракрасной области. Высокочастотный ультразвуковой зонд помещается в катетер, что позволяет непосредственно визуализировать атеросклеротическую бляшку в просвете сосуда (см. рис. 2, d). На изображениях с высоким разрешением и нейтральным цветовым пространством видна структура атеросклеротической бляшки и прилегающей стенки сосуда. Особенности компонентов бляшки можно определить путём анализа обратного рассеяния и достоверно

выявить богатое липидами некротическое ядро, очаги кальцификации и фиброзно-жировую бляшку [22, 23]. Несмотря на достаточную глубину проникновения в ткани, внутрисосудистое УЗИ не имеет соответствующего пространственного разрешения для измерения толщины фиброзной покрывки. Как и при обычном ультразвуковом сканировании, минерализованные отложения кальция отбрасывают акустические тени, скрывая тем самым детали подлежащих тканей.

Спектроскопия ближней инфракрасной области и внутрисосудистое УЗИ хорошо зарекомендовали себя в выявлении и лечении заболеваний коронарных сосудов [15, 24], сонных артерий [25] и артерий нижних конечностей [26].

НЕИНВАЗИВНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Ультразвуковое исследование

В поверхностных сосудах, таких как сонные артерии и артерии конечностей, дуплексное УЗИ объединяет структурные и функциональные данные для количественной оценки степени стеноза, вызванного атеросклеротической бляшкой. При этом оценивается соотношение пиковой систолической скорости проксимальнее и дистальнее предполагаемого поражения. Ультразвук можно использовать для измерения общей площади бляшки [27],

а интенсивность пикселей серой шкалы на изображениях атеросклеротических бляшек, как было показано, соответствует гистологическим характеристикам [28]. Ультразвуковые аппараты неинвазивны, портативны и нерадиоактивны, следовательно, этот метод визуализации часто используют в первую очередь для количественной оценки стеноза сосудистого дерева периферических артерий.

УЗИ высокого разрешения позволяет дифференцировать компоненты артериальной стенки в поверхностных сосудах. Патологическая пролиферация слоя интимы-медиа — признак раннего субклинического формирования бляшки [29], т.е. показателя, по которому можно судить об общем состоянии сердечно-сосудистой системы человека. Фактически, увеличение толщины интимы-медиа связано со значительным повышением риска инфаркта миокарда, инсульта и летального исхода [30].

Контрастные вещества, содержащие однородную суспензию микропузырьков инертного газа (например, SF_6), вводимые в венозное пространство, могут выявить специфические особенности артериальных атеросклеротических бляшек. В сонных артериях микропузырьки выявляют неоваскуляризацию при серьёзных поражениях, вызывающих острое состояние, с чувствительностью и специфичностью более 80% [31]. У пациентов с аневризмами брюшной аорты УЗИ с контрастным усилением позволяет охарактеризовать кровоток в просвете сосуда в режиме реального времени. Этот метод также позволяет визуализировать осложнения после эндоваскулярной коррекции, в частности эндоподтекания [19, 32]. За счёт отсутствия ионизирующего излучения УЗИ с контрастным усилением является идеальным методом в тех случаях, когда требуется повторная визуализация.

Стандартизация ультразвуковой оценки сосудистых русел снижает риск вариабельности результатов у разных исследователей-аналитиков. Оценка сосудов не всегда возможна, если обзор затруднён из-за плотно расположенных очагов кальцификации. Аналогичным образом кость или газ, закрывающие обзор целевого сосуда, препятствуют адекватной визуализации с помощью УЗИ, ограничивая его использование исследованием легкодоступных артерий.

Компьютерная томография (КТ)

Использование КТ-ангиографии (КТА) хорошо зарекомендовало себя в оценке состояния сердечно-сосудистой системы. Этот метод неинвазивен и доступен. Дополнительное преимущество КТА — визуализация всего сосуда от его начала до целевой области, в том числе извилистых сосудов. Среди многочисленных преимуществ КТА следует отметить пространственное разрешение, позволяющее выявлять очаговый стеноз просвета сосудов и проводить глобальную оценку сосудистых заболеваний. Благодаря короткому времени сканирования на компьютерных томографах нового поколения стало возможным получение детальных изображений коронарных сосудов.

Так, КТА с высокой точностью определяет степень выраженности коронарного стеноза и включена во многие клинические рекомендации как метод визуализации первой линии для лиц с подозрением на боль в области сердца. КТА используется на всех участках сосудистого дерева. При выявлении стеноза сонных артерий площадью более 70% чувствительность КТА приближается к 100%, а специфичность — к 63% (95% доверительный интервал 25–88) [22, 33, 34].

Помимо оценки люминального стеноза, КТ может охарактеризовать морфологические особенности бляшки, в частности признаки высокого риска образования бляшек, такие как положительное ремоделирование, точечная кальцификация, фиброзные бляшки с высокой степенью затухания и некротические, богатые липидами бляшки с низкой степенью затухания [35–37]. Признак «салфеточного кольца» при реконструкции центральной линии коронарных сосудов свидетельствует о дифференциации между фиброзной бляшкой и некротическим ядром [38]. При этом визуализируется отражающая гистологическую структуру бляшки морфологическая картина — серповидный рисунок с высокой степенью затухания вокруг атероматозного поражения с низким затуханием, отличным от просвета сосуда.

КТ хорошо подходит для визуализации сосудистой кальцификации. Однако увеличение жёсткости излучения по отношению к плотно кальцинированной бляшке приводит к расплывчатости изображения и, следовательно, визуальному увеличению размера бляшки и затемнению просвета, в частности в сосудах малого калибра с высокой степенью кальцификации. При острой форме заболевания КТ не даёт возможность дифференцировать компоненты мягких тканей бляшки. Например, невозможно напрямую отличить стабильное фиброатероматозное поражение от острого кровоизлияния в бляшку или тромбоза. Идентификация «виновных» бляшек основана на сочетании радиологических характеристик, а также клинических проявлений и характера повреждения органов-мишеней.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Ангиография с использованием МРТ лучше всего подходит для визуализации крупных стабильных сосудов, таких как сонные артерии. МРТ с мультиконтрастной визуализацией (T1- и T2-взвешенные изображения, T1-ВИ, T2-ВИ; протонная плотность) обеспечивает превосходную характеристику мягких тканей, что позволяет исследовать составные части атеросклеротической бляшки без использования ионизирующего излучения. Благодаря этим свойствам МРТ часто применяют в продольных исследованиях хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Введение контрастного вещества на основе гадолиния (Gd) улучшает время получения изображения и даёт дополнительную структурную информацию, очерчивающую различия между кровяным депо и стенкой сосуда [39].

Двигательный артефакт в области сердца затрудняет визуализацию мелких сосудов. Достижения в области МРТ позволили устранить это ограничение. За счёт усовершенствованной технологии получения изображения уменьшаются двигательный артефакт и шумы [40]. При использовании методов «яркой крови» в качестве контрастного вещества используется сама кровь, что снижает потребность в контрастных веществах на основе Gd. В настоящее время аппарат МРТ 1,5 Тл может выявить значительное поражение ствола левой коронарной артерии или трёхсосудистое поражение у 94% пациентов [41].

Несмотря на более низкое качество изображений, получаемых при МРТ, в сравнении с КТ-коронарографией, магнитно-резонансная ангиография может быть полезна при оценке аневризмы и устьев аберрантных коронарных артерий [42]. Кроме того, режим T1-ВИ позволяет обнаружить внутрисосудистые тромбы или кровоизлияния в бляшку. МРТ имеет дополнительное преимущество в оценке сердечной динамики, а также перфузии и жизнеспособности миокарда. Постоянные достижения в области МРТ сердца обеспечивают перспективность методу в будущем.

МРТ позволяет измерить толщину фиброзной покрышки и визуализировать некротическое ядро за счёт высокоточной дискриминации мягких тканей сонных артерий [43]. Чувствительность обнаружения богатых липидами ядер может быть дополнительно улучшена с использованием контрастных веществ на основе Gd [44]. При остром нарушении, таком как вызванная разрывом бляшки внутренней сонной артерии транзиторная ишемическая атака, МРТ в режиме T1-ВИ может выявить кровоизлияние в бляшку и тромб, что связано с риском дальнейшего развития ишемических событий [45, 46]. Более высокая напряжённость электрического поля снижает фоновый шум и артефакты. Кальций обычно визуализируется в виде гиподенсных очагов, тогда как фиброзная ткань имеет низкую интенсивность сигнала на T1-ВИ и высокую интенсивность сигнала на T2-ВИ.

«Умные» контрастные вещества для МРТ

Сверхмалые парамагнитные частицы оксида железа (USPIO) представляют собой наночастицы оксида железа размером 30 нм, стабилизированные низкомолекулярным декстраном, которые накапливаются в макрофагах после фагоцитоза и остаются в кровотоке в течение длительного времени [47]. Области, богатые USPIO-позитивными макрофагами, имеют низкую интенсивность сигнала при МРТ в режиме T2-ВИ и T2*-ВИ [48]. Накопление частиц USPIO в сонных артериях при атеросклерозе совпадает с активной фазой образования бляшек, где наблюдается интенсивная инфильтрация макрофагами [49]. USPIO также накапливаются с высокой степенью сродства в областях инфильтрации макрофагами в аневризмах брюшной аорты (рис. 3, с) [50]. Использование «умных» контрастных веществ при МРТ имеет огромные перспективы в области визуализации

клеточной активности в сосудистом русле. Эти методы, в конечном итоге, могут привести к обнаружению нестабильных бляшек с риском неминуемых событий и проведению последующей корректирующей терапии.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС)

МРС сочетает пространственную визуализацию, полученную с помощью МРТ, со спектральным анализом для определения химического состава и метаболического состояния сердечно-сосудистой ткани. МРС способна определять ряд атомов, включая водород-1 (^1H), фосфор-31 (^{31}P) и углерод-13 (^{13}C) [51]. Исследования сонных артерий *in vivo* с использованием МРС позволили успешно определить количественные значения холестероловых эфиров в атеросклеротических бляшках [46, 52]. Холестероловые эфиры — это основной класс липидов, присутствующий в богатом липидами некротическом ядре нестабильных бляшек. Химический состав структур оценивается с помощью последовательной визуализации химического сдвига, что позволяет получить спектры над бляшкой и вокруг неё. Амплитуды МРС для конкретных метаболитов, таких как липиды, затем интерпретируются как отношение к амплитуде колебаний внутренней жидкости [53, 54]. Окончательный анализ позволяет обнаружить и количественно оценить содержание липидов в атеросклеротической бляшке.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Биологически активные атеросклеротические поражения по своей природе нестабильны и склонны к разрыву [55]. Определённые биологические трассирующие вещества позволяют с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной КТ выявлять активные стадии заболевания, например повышенную гликолитическую активность или микрокальцификацию.

Молекулы биологических радиоактивных индикаторов обычно состоят из двух компонентов. Одна часть содержит лиганд, который нацелен на участки специфической активности заболевания, а второй компонент — радиоизотоп. ПЭТ- и однофотонный эмиссионный КТ-сканеры могут определять интенсивность и распределение активности радиоактивных индикаторов в результате молекулярного взаимодействия с целевыми процессами заболевания. ПЭТ имеет более высокую чёткость изображения и, следовательно, большую популярность в сравнении с однофотонной эмиссионной КТ.

Молекулярная визуализация при оценке сердечно-сосудистых заболеваний в последнее время достигла значительных успехов благодаря постоянно расширяющемуся набору биологических индикаторов, направленных на различные процессы. Подходы к стандартизации количественной оценки поглощения радиоактивных веществ улучшили отчётность и воспроизводимость результатов [56].

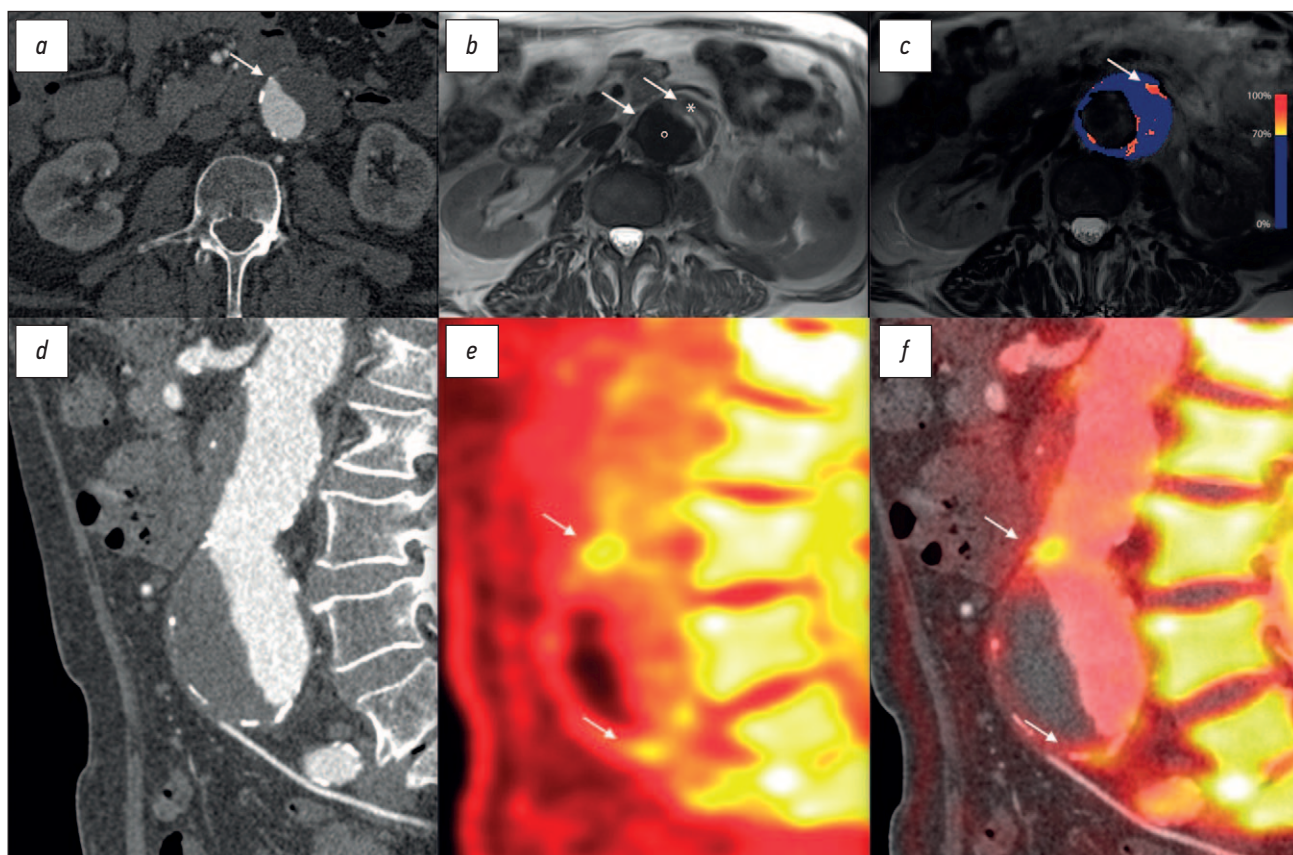


Рис. 3. Компьютерная (КТ), магнитно-резонансная (МРТ) и позитронно-эмиссионная (ПЭТ) томография у пациента с юкстаренальной аневризмой брюшной аорты. *a* — на поперечном изображении аневризмы при КТ видна расширенная аорта с тромбом (стрелка). *b* — режим T2-ВИ при МРТ-исследовании той же аорты позволяет различить просвет (°), тромб (*) и прилегающие структуры. *c* — параметрическая карта разницы в интенсивности T2*-ВИ при МРТ до и после введения ультрамелких частиц поглощения оксида железа показывает высокое очаговое поглощение в передней стенке аневризмы (стрелка). *d* — в сагиттальной плоскости при КТ визуализируется морфологическая структура аневризмы. *e* — ПЭТ с ^{18}F -фторидом натрия выявляет поглощение в передней стенке аорты (стрелки), определяя области наибольшего повреждения сосудов. *f* — при совмещении ПЭТ и КТ подтверждается высокое поглощение ^{18}F -фторида натрия в шейке аневризмы и вблизи бифуркации (стрелки).

Глюкоза и гликолиз

^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -FDG) является аналогом глюкозы и биологическим индикатором, наиболее часто используемым в клинической практике. ^{18}F -FDG поглощается метаболически активными клетками, а её непосредственный метаболит задерживается внутри клетки в результате фосфорилирования, что позволяет получить количественную оценку гликолитической активности в клетках. При воспалении сосудов интенсивное поглощение ^{18}F -FDG происходит в макрофагах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках [57]. Повышенное поглощение ^{18}F -FDG при каротидном и коронарном атеросклерозе свидетельствует о нестабильности бляшек и гистологических признаках их уязвимости [58, 59], включая повышенную плотность CD68-позитивных макрофагов [60].

Поскольку ^{18}F -FDG отражает гликолитическую активность, процесс его поглощения неспецифичен, что ограничивает при ПЭТ интерпретацию признаков заболевания в структурах, смежных с теми, где отмечается высокое физиологическое сродство к глюкозе, например

в миокарде. Для того чтобы визуализировать поглощение индикатора ^{18}F -FDG при ПЭТ коронарных артерий, необходимо подавить его поглощение миокардом с помощью подготовительной диеты с низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров. Однако такие попытки подавления активности миокарда неэффективны примерно у 1/4 пациентов, что чрезвычайно усложняет оценку состояния бляшек в коронарных сосудах [61].

Макрофаги и воспаление

Индикаторы, направленные непосредственно на макрофаги, такие как аналоги рецептора соматостатина 2, преодолевают ограничения, вызванные низкой специфичностью ^{18}F -FDG. В данном случае комбинация лиганда соматостатина с хелаторами DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота) или NOTA (1,4,7-трикарбоксиметил-1,4,7-триазациклононан) привела к разработке новых индикаторов, в частности с содержанием позитрон-излучающих изотопов, таких как галлий-68 (^{68}Ga) или медь-64 (^{64}Cu). ПЭТ-исследования показывают, что эти вещества

демонстрируют преимущественно высокую степень поглощения в сосудах у пациентов с установленными факторами сердечно-сосудистого риска и неблагоприятными показателями риска по Фремингемской шкале оценки риска (Framingham risk score) [62].

Гистологическое сравнение бляшек сонных артерий с высоким поглощением ^{63}Ga -DOTA-TATE (1,4,7,10-тетра-аза-10,10,10,10-тетраацетат- $\text{N,N',N'',N'''}'$ -тетрауксусная кислота-D-Phe¹, Tyr³-октреотат) выявляет избирательное связывание радиоактивного вещества с CD68-позитивными макрофагами. Так, в экспериментальном исследовании с помощью ^{63}Ga -DOTA-TATE удалось правильно определить метаболически активные поражения коронарных и сонных артерий с хорошей воспроизводимостью и более высокой чувствительностью, чем при использовании индикатора ^{18}F -FDG [64].

К другим индикаторам, направленным на выявление активности макрофагов, относятся молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), ^{11}C -холин и ^{18}F -флутимидин. Главными среди них являются лиганды транслокаторного белка TSPO (^{11}C -PK11195), которые представляют собой 18 кДа-белки, экспрессируемые в митохондриях большинства клеток. Активированные макрофаги демонстрируют значительное повышение уровня транслокаторных белков. Предварительные исследования показывают, что при проведении ПЭТ/КТ с индикатором ^{11}C -PK11195 подозрительные поражения сонных артерий идентифицируются правильно и с более благоприятным соотношением очаг/фон по сравнению с использованием индикатора ^{18}F -FDG [65].

Активированные воспалительные клетки в атеросклеротической бляшке имеют рецепторы CXCR-4. Для воздействия на эти рецепторы можно использовать новые ПЭТ-индикаторы, такие как ^{63}Ga -пентаксифор [66]. ^{63}Ga -пентаксифор имеет высокую концентрацию в «виновных» коронарных сосудах после острого инфаркта миокарда (среднее максимальное стандартизированное значение поглощения — 1,96; интерквартильный размах — 1,55–2,31). При таких поражениях также наблюдается высокая концентрация CD68-позитивных макрофагов [67].

Микрокальцификация

^{18}F -фторид натрия (^{18}F -NaF) связывается с открытыми кристаллами гидроксиапатита. Благодаря воздействию на всю площадь исследуемой поверхности, этот индикатор преимущественно связывается с очагами развивающейся микрокальцификации, которые находятся за пределами разрешения КТ [63, 68]. С учётом низкого уровня фонового сигнала и что ^{18}F -NaF не поглощается миокардом, это даёт возможность визуализировать сигнал даже относительно низкой интенсивности внутри коронарных сосудов (см. рис. 2, f), что является значительным преимуществом по сравнению с использованием индикатора ^{18}F -FDG.

Исследования *in vivo* продемонстрировали способность ^{18}F -NaF связываться с очагами активной кальцификации, свидетельствующими о нестабильности бляшек. В проспективных исследованиях обнаружена высокая степень поглощения ^{18}F -NaF в бляшках «виновных» коронарных и сонных артерий [69]. Данные, полученные в ходе исследования бляшек сонных артерий, в значительной степени коррелировали с гистологическими особенностями бляшек высокого риска, включая инфильтрацию макрофагов, некроз и апоптоз. В «виновных» коронарных сосудах высокая степень поглощения ^{18}F -NaF во многом согласуется с признаками высокого риска, выявляемыми, к примеру, при внутрисосудистом УЗИ [69].

Применение индикатора ^{18}F -NaF при ПЭТ/КТ подходит для исследования сосудистой кальцификации в более разветвлённом артериальном дереве. В проспективном исследовании с участием 72 пациентов с аневризмами брюшной аорты отмечалось значительное поглощение ^{18}F -NaF в стенках аневризмы по сравнению с неаневризматическими участками аорты в контрольной группе условно здоровых людей. Высокое поглощение ^{18}F -NaF свидетельствовало об ослаблении стенки аорты и значительном расширении или разрыве аневризмы [70]. Эти данные указывают на связь между метаболически активными аневризмами брюшной аорты и морфологическими особенностями прогрессирующего заболевания.

Гипоксия и ангиогенез

^{18}F -флумисонидазол (^{18}F -MISO) — это биологический индикатор, который концентрируется в жизнеспособных гипоксических клетках вследствие накопления его метаболитов в среде, лишённой кислорода. Результаты исследования на животных показали, что ^{18}F -MISO позволяет определить аортальный атеросклероз и участки поглощения фтордезоксиглюкозы [71]. Экспериментальные исследования на людях показывают, что при использовании индикатора ^{18}F -MISO в ПЭТ/КТ-исследованиях визуализируются области гипоксии сосудов, повышенной плотности макрофагов и поглощения ^{18}F -ФДГ при симптоматических заболеваниях сонных артерий [68, 72].

Ангиогенные эндотелиальные клетки и макрофаги в гипоксических областях атеросклеротической бляшки экспрессируют гликопротеины $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрин на клеточной поверхности. В животных моделях целевая визуализация $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрин с помощью парамагнитных частиц, чувствительных к МРТ, позволяет выявить участки ангиогенной пролиферации [73]. Новый ПЭТ-индикатор ^{18}F -Galacto-RGD также может быть нацелен на обнаружение $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрин [74], и в мышинных моделях атеросклероза связывается с участками новых атеросклеротических бляшек. Однако гистологический анализ на этих моделях показал, что в отличие от ангиогенеза, процесс поглощения индикатора локализуется в богатой макрофагами атеросклеротической бляшке [75]. «Виновные»

бляшки сонных артерий демонстрируют высокую степень поглощения ^{18}F -Galacto-RGD при ПЭТ/КТ-исследованиях, проводимых в ходе предоперационной подготовки и ауторадиографического анализа в послеоперационном периоде. В небольшой выборке пациентов обнаружена тенденция к связыванию ^{18}F -Galacto-RGD с бляшками, богатыми макрофагами с характерной повышенной плотностью *vasa vasorum* [76].

ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Анатомическая визуализация является частью повседневной клинической практики. Достижения в области визуализации сердечно-сосудистой системы позволяют определять характеристики бляшек не только

по степени стеноза сосудов. Комбинированные методы позволяют в естественных условиях выявлять признаки высокого риска и «виновные» бляшки (таблица). Биологические ПЭТ-индикаторы позволяют выявить и количественно оценить специфические процессы заболевания до того, как они проявятся в виде структурных изменений или вызовут клинически значимые события. Улучшение диагностики, точное прогнозирование риска и целенаправленное лечение остаются важнейшей задачей в лечении атеросклеротических заболеваний.

Атеросклеротическая болезнь сердца

Клиническая картина окклюзии коронарных артерий разнообразна. Современная визуализация коронарных сосудов решает две важные задачи — оценка общего состояния бляшек и выявление ишемии

Таблица. Методы визуализации атеросклеротических бляшек с признаками высокого риска

Признаки бляшек высокого риска	Оптическая визуализация	УЗИ	КТ	МРТ	ПЭТ
Стеноз или окклюзия сосудов	ОКТ	Дуплексное сканирование	КТА	МРА	-
Истончение фиброзной покрышки	ОКТ	-	-	-	-
Большое некротическое ядро	ОКТ, БИК	Внутрисосудистое УЗИ, виртуальная гистология	Реконструкция центральной линии артерии	Визуализация бляшек с высокоинтенсивным МР-сигналом в режиме T1-ВИ	-
Ангиогенез и кровоизлияние в бляшку	ОКТ	Дуплексное сканирование, внутрисосудистое УЗИ, УЗИ с контрастным усилением	-	Визуализация бляшек с высокоинтенсивным МР-сигналом в режиме T1-ВИ, парамагнитные частицы, нацеленные на выявление $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрина	^{18}F -MISO, ^{18}F -Galacto-RGD
Разрыв бляшки при субклиническом атеросклерозе	ОКТ, БИК	Дуплексное сканирование, внутрисосудистое УЗИ	-	Визуализация бляшек с высокоинтенсивным МР-сигналом в режиме T1-ВИ	Новые биоиндикаторы, нацеленные на выявление фибрина и тромбоцитов
Гликолитическая активность	-	-	-	-	^{18}F -FDG
Инфильтрация макрофагов	ОКТ	-	-	USPIO	^{18}F -DOTA-TATE, VCAM-1, ^{11}C -холин, ^{18}F -холин, ^{11}C -PK11195
Микрокальцификация	-	-	-	-	^{18}F -фторид натрия (NaF)

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЭТ — позитронная эмиссионная томография; ОКТ — оптическая когерентная томография; КТА — компьютерная томографическая ангиография; МРА — магнитно-резонансная ангиография; БИК — спектроскопия в ближней инфракрасной области; USPIO — сверхмалые парамагнитные частицы оксида железа.

органов-мишеней. Дополнительные методы визуализации позволяют оценить функциональное и метаболическое состояние атеросклеротических бляшек, что открывает новые перспективы в исследовании атеросклероза.

Диагностическая визуализация играет важную роль в оценке пациентов со стабильной болью в груди. Традиционно риск развития ишемической болезни сердца оценивался с помощью соответствующих клинических инструментов. При подозрении на клинический диагноз рекомендовались тестирование с физической нагрузкой и перфузионные исследования миокарда. В соответствии с правками от 2016 года, внесёнными Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании в рекомендации о преимуществах КТ-ангиографии коронарных артерий, данный метод визуализации теперь рекомендуется в качестве исследования первой линии у пациентов со стабильной болью в груди предположительно сердечного происхождения. Исследование SCOT-HEART показало, что КТА коронарных артерий позволяет переклассифицировать диагноз ишемической болезни сердца примерно у 1/4 таких пациентов и повышает точность диагностики стенокардии [77]. Так, чувствительность и отрицательная прогностическая значимость при КТА коронарных артерий составляют 99% с пороговым значением выраженности стеноза 50% [78]. Таким образом, КТА коронарных артерий предлагает надёжный подход с низким уровнем риска, позволяющий исключить серьёзные поражения коронарных артерий у пациентов низкого и среднего риска.

Стеноз коронарных сосудов сам по себе не является индикатором риска последующего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Напротив, на подобные риски указывают неблагоприятные характеристики бляшек и общая ишемическая нагрузка: при большом количестве бляшек увеличивается вероятность их разрыва и возникновения ишемии миокарда [79]. Оценка индекса коронарного кальция — этот метод неконтрастной КТ, который позволяет оценить общую кальцификацию сосудистого русла и способствует более точному прогнозированию будущих сердечно-сосудистых событий у пациентов со средним риском развития ишемической болезни сердца (менее 10% по шкале Framingham) [80]. В частности, индекс коронарного кальция позволяет выявить пациентов с высокой степенью риска, которые в противном случае были бы неправильно классифицированы при использовании традиционных методов [81].

Комплексная визуализация позволяет получить ещё один показатель при оценке пациентов с болью в груди. Например, у пациентов с острым коронарным синдромом индекс липидного ядра, полученный в ходе спектроскопии ближней инфракрасной области, независимо предсказывает будущие сердечно-сосудистые события (отношение рисков 1,19; 95% доверительный интервал 1,07–1,32; $p=0,001$) [82]. Использование ПЭТ в кардиологической диагностике сопряжено со сложностями

вследствие неспецифического поглощения индикатора ^{18}F -FDG окружающим миокардом [69], тогда как в случае с индикатором ^{18}F -NaF отмечается более избирательное его поглощение в очагах микрокальцификации, что делает его идеальным контрастным веществом для исследования коронарных артерий. В исследовании с участием 80 пациентов ^{18}F -NaF преимущественно связывался с «виновными» бляшками коронарных сосудов, выявленными методом внутрисосудистого УЗИ [69]. Аналогичным образом, исследование с участием 119 участников показало, что результаты ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F -NaF коррелировали со стенокардией в качестве первопричинного заболевания ($p=0,023$), предшествующими сердечно-сосудистыми событиями ($p=0,016$) и оценкой по шкале риска Framingham ($p=0,011$) [83]. Прогностическая способность индикатора ^{18}F -NaF в определении «виновных» бляшек коронарных сосудов находится в центре внимания текущего проспективного многоцентрового исследования PRE ^{18}F FFIR (NCT02278211), где участвуют пациенты с недавно перенесённым острым коронарным синдромом и многососудистым поражением. Можно ли улучшить диагностическую точность с помощью других современных радиоактивных индикаторов, таких как ^{68}Ga -DOTATATE [84], ещё предстоит выяснить.

Неинвазивная комплексная визуализация позволяет выявлять признаки высокого риска *in vivo* и способствует более точному прогнозированию рисков. Группы высокого риска могут стать объектом более интенсивной корректирующей терапии, например с использованием новых ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9. Однако дополнительные преимущества такого метода визуализации должны быть установлены в ходе проспективных исследований, таких как DIAMOND (NCT02110303), где оценивается польза двойной анти-тромбоцитарной терапии у пациентов с высоким уровнем поглощения ^{18}F -NaF при ПЭТ коронарных сосудов.

Атеросклероз сонных артерий

Разрыв бляшки в экстракраниальном отделе сонной артерии приводит к интенсивному образованию тромба, который может окклюзировать внутреннюю сонную артерию или спровоцировать её дальнейшее расслоение. Тромб может эмболизировать в мозг или глаз, вызывая необратимую потерю тканей. Целью лечения заболевания сонных артерий является предотвращение тромбоэмболических событий в будущем. Визуализация сонных артерий играет важную роль в прогнозировании цереброваскулярного риска. В исследованиях NASCET [85] и ECST [86] доказана польза эндартерэктомии при симптоматическом стенозе сонных артерий высокой степени [87]. При этом УЗИ является основным методом стратификации риска развития симптоматического стеноза сонных артерий [88].

На сегодняшний день известно, что хирургическое вмешательство необходимо проводить на раннем этапе

после неблагоприятных событий, что позволяет снизить частоту повторных эмболических эпизодов при поражении сонных артерий. У пациентов может быть несколько сопутствующих заболеваний. Группа таких пациентов была исключена на начальном этапе исследования NASCET. Многие руководства по этой причине не рекомендуют использовать дуплексное ультразвуковое сканирование в качестве единственного метода визуализации в предоперационный период. В этом случае преимущество имеют КТА и магнитно-резонансная ангиография, поскольку позволяют преодолеть извилистость сосудов и визуализировать всю артерию [89]. Однако примерно 1/3 повторных инсультов с потерей трудоспособности или смертельным исходом происходит у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии, составляющим менее 50% [86]. УЗИ, КТ и МРТ ограничиваются исследованием морфологических особенностей атеросклеротической бляшки и не могут достоверно прогнозировать будущие цереброваскулярные события в группах «низкого» риска с меньшей степенью стеноза [89].

Дополнительные методы визуализации, такие как УЗИ с контрастным усилением, многопараметрическая или USPIO-усиленная МРТ, могут выявлять нестабильные и «виновные» атеросклеротические бляшки. Более того, ПЭТ-исследование с использованием индикаторов ^{18}F -FDG или ^{18}F -NaF позволяет выявить биологическую активность «виновных» бляшек, при этом ^{18}F -NaF, в частности, связывается с поражёнными участками сонных артерий, характеризующимися богатым липидами некротическим ядром (рис. 4) [69]. Комбинация ПЭТ/МРТ даёт гораздо лучшие результаты, позволяя одновременно оценить кровоток, тромб, липидное ядро, разрыв

бляшки и нестабильную бляшку некротического типа с очагами микрокальцификации.

Вопрос лечения бессимптомных пациентов с заболеваниями сонных артерий остаётся спорным [90]. Не существует также единого мнения о том, как лучше лечить симптоматичных пациентов с заболеваниями внутренних сонных артерий, степень которых не достигает порога для вмешательства. Комплексная визуализация способна обеспечить более точное прогнозирование риска неинвазивным и мощным способом. В исследованиях SAFFIRE (NCT03215563 и NCT03215550) планируют оценить клиническую значимость ПЭТ/МРТ с использованием ^{18}F -NaF в отношении уязвимости бляшек, необходимости хирургического вмешательства и клинических исходов. Это даст возможность улучшить стратификацию рисков у пациентов с инсультом и определить характер последующего оперативного вмешательства, т.е. избежать ненужной каротидной эндартерэктомии и в то же время обратить внимание на бляшки высокой степени риска, не превышающей текущий порог для хирургического вмешательства.

Аортопатия

Патобиология аневризмы брюшной аорты имеет ряд общих черт с атеросклеротическим заболеванием. В этом случае УЗИ является основным методом скрининга и наблюдения за аневризмами брюшной аорты. Однако современные модели прогнозирования опираются лишь на единственное морфологическое измерение переднезаднего диаметра аневризмы с целью прогнозирования риска её разрыва. У мужчин этот диаметр составляет 55 мм [91], для женщин этот порог, по мнению многих, должен быть меньшим. Необходимость

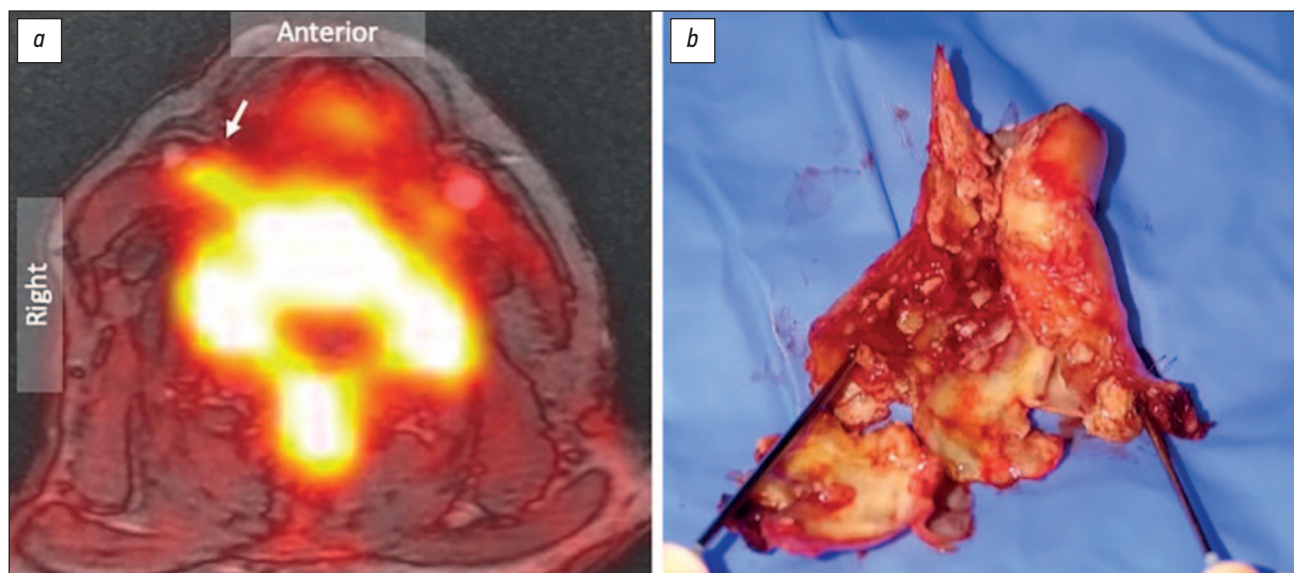


Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фторидом натрия и магнитно-резонансная ангиография симптоматического поражения правой внутренней сонной артерии. *a* — комбинированная позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фторидом натрия, наложенная на магнитно-резонансную ангиограмму, локализует очаговое поглощение радиоактивного вещества в «виновной» бляшке правой внутренней сонной артерии (стрелка). *b* — хирургическая эндартерэктомия подтверждает наличие сильно изъязвленного поражения с положительным ремоделированием и выраженной неравномерностью интимы.

эндоваскулярного или открытого хирургического вмешательства рассматривается в том случае, когда размеры аневризмы достигают этого порога [92].

Некоторые аневризмы могут разрываться при диаметре менее 55 мм, в то время как другие достигают больших размеров, не причиняя никакого вреда. Как и при заболевании сонных артерий, в этом случае предпочтительнее использовать комплексные методы визуализации, что обеспечит лучшую стратификацию риска по сравнению с УЗИ, где определяется лишь диаметр аневризмы.

Интенсивность МРТ-сигнала может охарактеризовать структуру тромба с высокой точностью. Сигнал высокой интенсивности в режиме T1-ВИ наблюдается при дезорганизованном тромбе, который обычно нестабилен [93]. В исследовании с участием 35 пациентов с аневризмами брюшной аорты обнаружено, что у лиц с высокой интенсивностью T1-сигнала рост аневризмы происходил в два раза быстрее по сравнению с лицами с организованным тромбом [94]. При этом остаётся неясным, ускоряет ли образование тромба рост аневризмы. Одно из возможных объяснений заключается в том, что организованный тромб является продуктом хронической стабильной морфологии аневризмы, в то время как быстро растущая аневризма характеризуется интенсивным образованием тромба, который по своей природе нестабилен.

«Умные» контрастные вещества, такие как USPIO, могут дополнительно охарактеризовать биологическую активность в стенке аневризмы. Высокая степень поглощения частиц USPIO в стенке аорты локализуется в областях инфильтрации макрофагами и свидетельствует о воспалении стенки сосуда. Повышенное поглощение USPIO наблюдается в аневризмах с более быстрыми темпами расширения [48]. ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F -NaF при аневризмах выявляет очаги микрокальцификации аорты, что является общей конечной точкой многочисленных патологических процессов, в конечном итоге приводящих к её дегенеративным изменениям. Повышенное поглощение индикатора ^{18}F -NaF связано с более быстрым ростом аневризмы и повышенным риском её разрыва или необходимостью последующего вмешательства независимо от её диаметра [70].

Роль своевременного хирургического вмешательства неопределима в предотвращении необратимых последствий разрыва аневризмы. И наоборот, более точное прогнозирование риска поможет в принятии решения о консервативных методах лечения аневризмы у пациентов с серьёзными сопутствующими заболеваниями. Как и при заболевании сонных артерий, комплексная визуализация в этом случае может дать полезное представление о будущих рисках и стать лучшим руководством при принятии решения о хирургическом вмешательстве у пациентов с аневризмами выше и ниже текущего порога, требующего лечения и предусматривающего вмешательство при диаметре аневризмы более 55 мм.

Заболевания периферических сосудов

Заболевания периферических сосудов — гетерогенная группа окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей. Атеросклероз в первую очередь вызывает кальцификацию интимы, тогда как сахарный диабет и хроническая болезнь почек — артериальную жёсткость, усиливая трансмуральную кальцификацию медиального слоя артерии. Оба процесса иницируются микрокальцификацией.

Дуплексное сканирование артерий, магнитно-резонансная ангиография и КТА позволяют визуализировать просвет крупных сосудов, но могут либо переоценить, либо недооценить степень стеноза в более узких артериях, например ниже колена. Так, кальцификация в мелких сосудах вызывает расплывчатость изображения на КТ-ангиограммах, что приводит к затемнению просвета. Если кальцификация отсутствует, остаточный просвет, усиленный контрастом, может быть переоценён при КТ за счёт больших массивов вокселей. Таким образом, ангиография остаётся наиболее приемлемым методом диагностической визуализации сужения просвета нижних конечностей благодаря высокому пространственному разрешению. Однако при этом подходе невозможно получить изображение артериальной стенки или данные о биологической активности в сосудах.

Что касается биологических индикаторов, ^{18}F -фторид хорошо связывается с бляшками бедренной артерии и лучше выявляет воспалительный процесс по сравнению с ^{18}F -FDG [95]. В исследовании 409 онкологических пациентов, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F -NaF, случайно обнаружено значительное поглощение ^{18}F -фторида в бедренной артерии. Степень поглощения сильно коррелировала с гипертензией, гиперхолестеринемией, курением, сахарным диабетом и предшествующими сердечно-сосудистыми событиями [96]. Клиническое течение такого поглощения ещё предстоит подтвердить в продольных исследованиях.

ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Комплексная визуализация может обеспечить объективные суррогатные конечные точки для подтверждения воздействия на цель и эффективности лечения в относительно небольших популяциях.

Одним из примеров является изучение действия статинов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Влияние статинов при атеросклерозе широко изучалось с помощью инвазивных [97–99] и неинвазивных [100–102] методов визуализации. Внутрисосудистая визуализация с использованием ОКТ и внутрисосудистого УЗИ использовалась для изучения влияния статинов на атерому в таких исследованиях, как ASTEROID [97], ESTABLISH [99], REVERSAL [103]. Аналогичным образом МРТ использовали для количественной оценки снижения

содержания липидов в некротическом ядре после лечения розувастатином на протяжении 1 и 2 лет наблюдения [100, 101]. В исследовании ATHEROMA использовали USPIO-усиленную МРТ, что позволило выявить уменьшение воспаления бляшек в сонных артериях в течение 3 месяцев от начала приёма аторвастатина [102].

Визуализация может использоваться для подтверждения эффекта терапевтических вмешательств. В исследовании REMNANT изучался эффект аспирации тромба из «виновных» бляшек у пациентов с острым коронарным синдромом. С помощью внутрисосудистого УЗИ, проводимого для количественной оценки процентного увеличения объёма просвета после аспирации тромба, исследователи показали, что агрессивное вмешательство, скорее всего, приведёт к успешной установке стента [104]. В то же время МРТ и ПЭТ/КТ использовали для определения отсутствия клинической эффективности. Исследование dal-PLAQUE не показало уменьшения воспаления стенок сосудов при использовании ингибитора CETP (cholesterylester transfer protein) далцетрапиба — препарата, который, как теперь известно, клинически неэффективен [105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детальная структурная и функциональная оценка сосудистого дерева возможна с помощью стандартных методов визуализации. Однако перспективы выявления нестабильных атеросклеротических бляшек, приводящих к сердечно-сосудистым событиям, по-прежнему

неясны. Комплексная визуализация сердечно-сосудистой системы даёт клиницисту ценную информацию о её морфологических особенностях и метаболическом состоянии при атеросклеротических заболеваниях. Сочетание методов визуализации предлагает мощные инструменты для изучения конкретных процессов заболевания в контексте диагностики, прогнозирования риска и целенаправленного вмешательства.

Для того чтобы уйти от оценки лишь степени тяжести стеноза, требуется смена парадигмы. Выявление особенностей бляшки с высокой степенью риска позволит переклассифицировать лиц с низким и средним риском, которые на самом деле подвержены высокому риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Корректное определение этой группы лиц является самой большой неудовлетворённой клинической потребностью в области современной визуализации сердечно-сосудистой системы. Использование новых методов позволяет устранить ограничения современных подходов, основанных на оценке степени выраженности стеноза. Внедрение широкого спектра методов визуализации в клиническую практику является следующим важным шагом в оценке атеросклеротических бляшек. Текущие исследования, посвящённые визуализации метаболических процессов, имеют целью выявить и спрогнозировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний, что позволит получить более полное представление о внедрении новых методов визуализации в клиническую практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Herrington W., Lacey B., Sherliker P., et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease // *Circ Res*. 2016. Vol. 118, N 4. P. 535–546. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611
- Puchner S.B., Liu T., Mayrhofer T., et al. High-Risk plaque detected on coronary ct angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain // *J Am Coll Cardiol*. 2014. Vol. 64, N 7. P. 684–692. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.039
- Teague H.L., Ahlman M.A., Alavi A., et al. Unraveling vascular inflammation: from immunology to imaging // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 70, N 11. P. 1403–1412. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.750
- Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Circulation* 2004. Vol. 109, N 23, Suppl 1. P. III-27-20. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
- Pirillo A., Bonacina F., Norata G.D., Catapano A.L. The interplay of lipids, lipoproteins, and immunity in atherosclerosis // *Curr Atheroscler Rep*. 2018. Vol. 20, N 3. P. 12. doi: 10.1007/s11883-018-0715-0
- Mullick A.E., Soldau K., Kiosses W.B., et al. Increased endothelial expression of Toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events // *J Exp Med*. 2008. Vol. 205, N 2. P. 373–383. doi: 10.1084/jem.20071096
- Newby A.C. Metalloproteinase production from macrophages — a perfect storm leading to atherosclerotic plaque rupture and myocardial infarction // *Exp Physiol*. 2016. Vol. 101, N 11. P. 1327–1337. doi: 10.1113/EP085567
- Sary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on vascular lesions of the Council on arteriosclerosis, American heart association // *Circulation*. 1995. Vol. 92, N 5. P. 1355–1374. doi: 10.1161/01.cir.92.5.1355
- Virmani R., Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A. Pathology of the thin-cap fibroatheroma // *J Intervent Cardiol*. 2003. Vol. 16, N 3. P. 267–272. doi: 10.1034/j.1600-0854.2003.8042.x
- Sluimer J.C., Gasc J.M., van Wanroij J.L., et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis // *J Am Coll Cardiol*. 2008. Vol. 51, N 13. P. 1258–1265. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.025
- Fuery M.A., Liang L., Kaplan F.S., Mohler E.R. Vascular ossification: pathology, mechanisms, and clinical implications // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 28–34. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.006
- Hirsch D., Azoury R., Sarig S., Kruth H.S. Colocalization of cholesterol and hydroxyapatite in human atherosclerotic

- lesions // *Calcif Tissue Int.* 1993. Vol. 52, N 2. P. 94–98. doi: 10.1007/BF00308315
- 13.** Virmani R., Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque // *J Interv Cardiol.* 2003. Vol. 16, N 3. P. 267–272. doi: 10.1034/j.1600-0854.2003.8042.x
- 14.** Emberson J., Lees K.R., Lyden P., et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials // *Lancet.* 2014. Vol. 384, N 9958. P. 1929–1935. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5
- 15.** Jang I.K., Tearney G.J., MacNeill B., et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography // *Circulation.* 2005. Vol. 111, N 12. P. 1551–1555. doi: 10.1161/01.CIR.0000159354.43778.69
- 16.** Tearney G.J., Yabushita H., Houser S.L., et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography // *Circulation.* 2003. Vol. 107, N 1. P. 113–119. doi: 10.1161/01.CIR.0000044384.41037.43
- 17.** Bouma B.E., Tearney G.J., Yabushita H., et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography // *Heart.* 2003. Vol. 89, N 3. P. 317–320. doi: 10.1136/heart.89.3.317
- 18.** Jang I.K., Bouma B.E., Kang D.H., et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound // *J Am Coll Cardiol.* 2002. Vol. 39, N 4. P. 604–609. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01799-5
- 19.** Dohad S., Zhu A., Krishnan S., et al. Optical coherence tomography guided carotid artery stent procedure: technique and potential applications // *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018. Vol. 91, N 3. P. 521–530. doi: 10.1002/ccd.27344
- 20.** Schwindt A.G., Bennett J.G., Crowder W.H., et al. Lower extremity revascularization using optical coherence tomography — guided directional atherectomy: final results of the evaluation of the pantheris optical coherence tomography imaging atherectomy system for use in the peripheral vasculature (VISION) study // *J Endovasc Ther.* 2017. Vol. 24, N 3. P. 355–366. doi: 10.1177/1526602817701720
- 21.** Waxman S., Dixon S.R., L'Allier P., et al. In vivo validation of a Catheter-Based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques // *JACC Cardiovascular Imaging.* 2009. Vol. 2, N 7. P. 858–868. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.05.001
- 22.** Voros S., Rinehart S., Qian Z., et al. Prospective validation of standardized, 3-dimensional, quantitative coronary computed tomographic plaque measurements using radiofrequency Backscatter intravascular ultrasound as reference standard in intermediate coronary arterial lesions: results from the Atlanta (assessment of tissue characteristics, lesion morphology, and hemodynamics by angiography with fractional flow reserve, intravascular ultrasound and virtual histology, and noninvasive computed tomography in atherosclerotic plaques) I study // *JACC Cardiovasc Interv.* 2011. Vol. 4, N 2. P. 198–208. doi: 10.1016/j.jcin.2010.10.008
- 23.** Broersen A., de Graaf M.A., Eggermont J., et al. Enhanced characterization of calcified areas in intravascular ultrasound virtual histology images by quantification of the acoustic shadow: validation against computed tomography coronary angiography // *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016. Vol. 32, N 4. P. 543–552. doi: 10.1007/s10554-015-0820-x
- 24.** Brugaletta S., Garcia-Garcia H.M., Serruys P.W., et al. Nirs and IVUS for characterization of atherosclerosis in patients undergoing coronary angiography // *JACC Cardiovascular Imaging.* 2011. Vol. 4, N 6. P. 647–655. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.013
- 25.** Štěchovský C., Hájek P., Horváth M., et al. Near-Infrared spectroscopy combined with intravascular ultrasound in carotid arteries // *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016. Vol. 32, N 1. P. 181–188. doi: 10.1007/s10554-015-0687-x
- 26.** Yin D., Matsumura M., Rundback J., et al. Comparison of plaque morphology between peripheral and coronary artery disease (from the clarity and ADAPT-DES IVUS substudies) // *Coron Artery Dis.* 2017. Vol. 28, N 5. P. 369–375. doi: 10.1097/MCA.0000000000000469
- 27.** Mitchell C., Korcarz C.E., Gepner A.D., et al. Ultrasound carotid plaque features. cardiovascular disease risk factors and events: the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2018. Vol. 276. P. 195–202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.005
- 28.** Lal B.K., Hobson R.W., Pappas P.J., et al. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques // *J Vasc Surg.* 2002. Vol. 35, N 6. P. 1210–1217. doi: 10.1067/mva.2002.122888
- 29.** Finn A.V., Kolodgie F.D., Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010. Vol. 30, N 2. P. 177–181. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.173609
- 30.** Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of echocardiography carotid intima-media thickness Task force endorsed by the Society for vascular medicine // *J Am Soc Echocardiogr.* 2008. Vol. 21, N 2. P. 93–111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011
- 31.** Huang R., Abdelmoneim S.S., Ball C.A., et al. Detection of carotid atherosclerotic plaque neovascularization using contrast enhanced ultrasound: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies // *J Am Soc Echocardiogr.* 2016. Vol. 29, N 6. P. 491–502. doi: 10.1016/j.echo.2016.02.012
- 32.** Mirza T.A., Karthikesalingam A., Jackson D., et al. Duplex ultrasound and contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for the detection of endoleak after EVAR: systematic review and bivariate meta-analysis // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010. Vol. 39, N 4. P. 418–428. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.01.001
- 33.** Moneta G.L., Edwards J.M., Chitwood R.W., et al. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning // *J Vasc Surg.* 1993. Vol. 17, N 1. P. 152–159. doi: 10.1016/0741-5214(93)90019-I
- 34.** Josephson S.A., Bryant S.O., Mak H.K., et al. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA // *Neurology.* 2004. Vol. 63, N 3. P. 457–460. doi: 10.1212/01.WNL.0000135154.53953.2C
- 35.** Maurovich-Horvat P., Ferencik M., Voros S., et al. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography // *Nat Rev Cardiol.* 2014. Vol. 11, N 7. P. 390–402. doi: 10.1038/nrcardio.2014.60
- 36.** Divakaran S., Cheezum M.K., Hulten E.A., et al. Use of cardiac CT and calcium scoring for detecting coronary plaque: implications on prognosis and patient management // *Br J Radiol.* 2015. Vol. 88, N 1046. P. 20140594. doi: 10.1259/bjr.20140594
- 37.** Motoyama S., Ito H., Sarai M., et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of

- acute coronary events in mid-term follow-up // *J Am Coll Cardiol*. 2015. Vol. 66, N 4. P. 337–346. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.069
- 38.** Maurovich-Horvat P., Hoffmann U., Vorpahl M., et al. The Napkin-Ring sign: CT signature of high-risk coronary plaques? // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010. Vol. 3, N 4. P. 440–444. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.02.003
- 39.** Fathi A., Weir-McCall J.R., Struthers A.D., et al. Effects of contrast administration on cardiac MRI volumetric, flow and pulse wave velocity quantification using manual and software-based analysis // *Br J Radiol*. 2018. Vol. 91, N 1084. P. 20170717. doi: 10.1259/bjr.20170717
- 40.** Akçakaya M., Basha T.A., Chan R.H., et al. Accelerated isotropic sub-millimeter whole-heart coronary MRI: compressed sensing versus parallel imaging // *Magn Reson Med*. 2014. Vol. 71, N 2. P. 815–822. doi: 10.1002/mrm.24683
- 41.** Kim W.Y., Danias P.G., Stuber M., et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses // *N Engl J Med*. 2001. Vol. 345, N 26. P. 1863–1869. doi: 10.1056/NEJMoa010866
- 42.** Dweck M.R., Williams M.C., Moss A.J., et al. Computed tomography and cardiac magnetic resonance in ischemic heart disease // *J Am Coll Cardiol*. 2016. Vol. 68, N 20. P. 2201–2216. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.047
- 43.** Hatsukami T.S., Ross R., Polissar N.L., Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging // *Circulation*. 2000. Vol. 102, N 9. P. 959–964. doi: 10.1161/01.CIR.102.9.959
- 44.** Kerwin W.S., Zhao X., Yuan C., et al. Contrast-Enhanced MRI of carotid atherosclerosis: dependence on contrast agent // *J Magn Reson Imaging*. 2009. Vol. 30, N 1. P. 35–40. doi: 10.1002/jmri.21826
- 45.** Chu B., Kampschulte A., Ferguson M.S., et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study // *Stroke*. 2004. Vol. 35, N 5. P. 1079–1084. doi: 10.1161/01.STR.0000125856.25309.86
- 46.** Saam T., Hetterich H., Hoffmann V., et al. Meta-Analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging // *J Am Coll Cardiol*. 2013. Vol. 62, N 12. P. 1081–1091. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.015
- 47.** Kooi M.E., Cappendijk V.C., Cleutjens K.B., et al. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging // *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 19. P. 2453–2458. doi: 10.1161/01.CIR.0000068315.98705.CC
- 48.** Richards J.M., Semple S.I., MacGillivray T.J., et al. Abdominal aortic aneurysm growth predicted by uptake of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide // *Circulation*. 2011. Vol. 124, N 3. P. 274–281. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.959866
- 49.** Trivedi R.A., U-King-Im J.M., Graves M.J., et al. In vivo detection of macrophages in human carotid atheroma: temporal dependence of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced MRI // *Stroke*. 2004. Vol. 35, N 7. P. 1631–1635. doi: 10.1161/01.STR.0000131268.50418.b7
- 50.** McBride O.M., Berry C., Burns P., et al. MRI using ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in patients under surveillance for abdominal aortic aneurysms to predict rupture or surgical repair: MRI for abdominal aortic aneurysms to predict rupture or surgery — the MA 3 RS study // *Open Heart*. 2015. Vol. 2, N 1. P. e000190. doi: 10.1136/openhrt-2014-000190
- 51.** Neubauer S. Cardiac magnetic resonance spectroscopy // *Curr Cardiol Rep*. 2003. Vol. 5, N 1. P. 75–82. doi: 10.1007/s11886-003-0041-0
- 52.** Zajicek J., Pearlman J.D., Merickel M.B., et al. High-Resolution proton NMR spectra of human arterial plaque // *Biochem Biophys Res Commun*. 1987. Vol. 149, N 2. P. 437–442. doi: 10.1016/0006-291X(87)90386-X
- 53.** Xin L., Lanz B., Lei H., Gruetter R. Assessment of metabolic fluxes in the mouse brain in vivo using ^{11}H -[^{13}C] NMR Spectroscopy at 14.1 Tesla // *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015. Vol. 35, N 5. P. 759–765. doi: 10.1038/jcbfm.2014.251
- 54.** Deelchand D.K., Moortele P.F., Adriany G., et al. In vivo ^1H NMR spectroscopy of the human brain at 9.4T: initial results // *J Magn Reson*. 2010. Vol. 206, N 1. P. 74–80. doi: 10.1016/j.jmr.2010.06.006
- 55.** Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture // *Circ Res*. 2014. Vol. 114, N 12. P. 1852–1866. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721
- 56.** Gholami S., Salavati A., Houshmand S., et al. Assessment of atherosclerosis in large vessel walls: a comprehensive review of FDG-PET/CT image acquisition protocols and methods for uptake quantification // *J Nucl Cardiol*. 2015. Vol. 22, N 3. P. 468–479. doi: 10.1007/s12350-015-0069-8
- 57.** Folco E.J., Sheikine Y., Rocha V.Z., et al. Hypoxia but not inflammation augments glucose uptake in human macrophages: implications for imaging atherosclerosis with ^{18}F -labeled 2-deoxy-D-glucose positron emission tomography // *J Am Coll Cardiol*. 2011. Vol. 58, N 6. P. 603–614. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.044
- 58.** Menezes L.J., Kotze C.W., Agu O., et al. Investigating vulnerable atheroma using combined ^{18}F -FDG PET/CT angiography of carotid plaque with immunohistochemical validation // *J Nucl Med*. 2011. Vol. 52, N 11. P. 1698–1703. doi: 10.2967/jnumed.111.093724
- 59.** Wykrzykowska J., Lehman S., Williams G., et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with ^{18}F -FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation // *J Nucl Med*. 2009. Vol. 50, N 4. P. 563–568. doi: 10.2967/jnumed.108.055616
- 60.** Græbe M., Pedersen S.F., Borgwardt L., et al. Molecular pathology in vulnerable carotid plaques: correlation with ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009. Vol. 37, N 6. P. 714–721. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.11.018
- 61.** Tarkin J.M., Dweck M.R., Evans N.R., et al. Imaging atherosclerosis // *Circ Res*. 2016. Vol. 118, N 4. P. 750–769. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306247
- 62.** Malmberg C., Ripa R.S., Johnbeck C.B., et al. ^{64}Cu -DOTATATE for noninvasive assessment of atherosclerosis in large arteries and its correlation with risk factors: head-to-head comparison with ^{68}Ga -DOTATOC in 60 patients // *J Nucl Med*. 2015. Vol. 56, N 12. P. 1895–1900. doi: 10.2967/jnumed.115.161216
- 63.** Dweck M.R., Aikawa E., Newby D.E., et al. Noninvasive molecular imaging of disease activity in atherosclerosis // *Circ Res*. 2016. Vol. 119, N 2. P. 330–340. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307971
- 64.** Tarkin J.M., Joshi F.R., Evans N.R., et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by ^{68}Ga -DOTATATE PET Compared to ^{18}F FDG PET Imaging // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 69, N 14. P. 1774–1791. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.060

65. Gaemperli O., Shalhoub J., Owen D.R., et al. Imaging intraplaque inflammation in carotid atherosclerosis with ¹¹C-PK11195 positron emission tomography/computed tomography // *Eur Heart J*. 2012. Vol. 33, N 15. P. 1902–1910. doi: 10.1093/eurheartj/ehs367
66. Weiberg D., Thackeray J.T., Daum G., et al. Clinical molecular imaging of chemokine receptor *cxcr4* expression in atherosclerotic plaque using ⁸⁸Ga-Pentixafor PET: correlation with cardiovascular risk factors and calcified plaque burden // *J Nucl Med*. 2018. Vol. 59, N 2. P. 266–272. doi: 10.2967/jnumed.117.196485
67. Derlin T., Sedding D.G., Dutzmann J., et al. Imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in culprit and nonculprit coronary atherosclerotic plaque using motion-corrected [⁶⁸Ga]pentixafor PET/CT // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018. Vol. 45, N 11. P. 1934–1944. doi: 10.1007/s00259-018-4076-2
68. Vesey A.T., Jenkins W.S., Irkle A., et al. ¹⁸F-Fluoride and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after transient ischemic attack or minor ischemic stroke: Case-Control study // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017. Vol. 10, N 3. P. e004976–e004976. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004976
69. Joshi N.V., Vesey A.T., Williams M.C., et al. ¹⁸F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial // *Lancet*. 2014. Vol. 383, N 9918. P. 705–713. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61754-7
70. Forsythe R.O., Dweck M.R., McBride O.M., et al. ¹⁸F-Sodium fluoride uptake in abdominal aortic aneurysms: the SoFIA3 study // *J Am Coll Cardiol*. 2018. Vol. 71, N 5. P. 513–523. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.053
71. Mateo J., Izquierdo-Garcia D., Badimon J.J., et al. Noninvasive assessment of hypoxia in rabbit advanced atherosclerosis using ¹⁸F-fluoromisonidazole positron emission tomographic imaging // *Circulation*. 2014. Vol. 7, N 2. P. 312–320. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001084
72. Joshi F.R., Manavaki R., Fryer T.D., et al. Imaging of hypoxia and inflammation in carotid atherosclerosis with ¹⁸F-fluoromisonidazole and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography // *Circulation*. 2013. Vol. 128. P. A14673.
73. Winter P.M., Morawski A.M., Caruthers S.D., et al. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with $\alpha v \beta 3$ -integrin-targeted nanoparticles // *Circulation*. 2003. Vol. 108, N 18. P. 2270–2274. doi: 10.1161/01.CIR.0000093185.16083.95
74. Haubner R., Kuhnast B., Mang C., et al. [¹⁸F] Galacto-RGD: synthesis, radiolabeling, metabolic stability, and radiation dose estimates // *Bioconjug Chem*. 2004. Vol. 15, N 1. P. 61–69. doi: 10.1021/bc034170n
75. Laitinen I., Saraste A., Weidl E., et al. Evaluation of $\alpha v \beta 3$ integrin-targeted positron emission tomography tracer ¹⁸F-Galacto-RGD for imaging of vascular inflammation in atherosclerotic MiceCLINICAL perspective // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009. Vol. 2, N 4. P. 331–338. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.846865
76. Beer A.J., Pelisek J., Heider P., et al. Pet/Ct imaging of integrin $\alpha v \beta 3$ expression in human carotid atherosclerosis // *JACC Cardiovascular Imaging*. 2014. Vol. 7, N 2. P. 178–187. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.12.003
77. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial // *Lancet*. 2015. Vol. 385, N 9985. P. 2383–2391. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60291-4
78. Pugliese F., Mollet N.R., Runza G., et al. Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris // *Eur Radiol*. 2006. Vol. 16, N 3. P. 575–582. doi: 10.1007/s00330-005-0041-0
79. Williams M.C., Moss A.J., Dweck M., et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART study // *J Am Coll Cardiol*. 2019. Vol. 73, N 3. P. 291–301. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.066
80. Greenland P., LaBree L., Azen S.P., et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals // *JAMA*. 2004. Vol. 291, N 2. P. 210–215. doi: 10.1001/jama.291.2.210
81. Polonsky T.S., McClelland R.L., Jorgensen N.W., et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction // *JAMA*. 2010. Vol. 303, N 16. P. 1610–1616. doi: 10.1001/jama.2010.461
82. Schuurman A.S., Vroegindewey M., Kardys I., et al. Near-Infrared spectroscopy-derived lipid core burden index predicts adverse cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease during long-term follow-up // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, N 4. P. 295–302. doi: 10.1093/eurheartj/ehx247
83. Dweck M.R., Chow M.W., Joshi N.V., et al. Coronary arterial ¹⁸F-Sodium fluoride uptake: a novel marker of plaque biology // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 59, N 17. P. 1539–1548. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.037
84. Dalm V.A., van Hagen P.M., van Koetsveld P.M., et al. Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003. Vol. 285, N 2. P. E344–E353. doi: 10.1152/ajpendo.00048.2003
85. Gasecki A.P., Eliasziw M., Ferguson G.G., et al. Long-Term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group // *J Neurosurg*. 1995. Vol. 83, N 5. P. 778–782. doi: 10.3171/jns.1995.83.5.0778
86. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European carotid surgery trial (ECST) // *Lancet*. 1998. Vol. 351, N 9113. P. 1379–1387. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09292-1
87. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A., et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery // *Lancet*. 2004. Vol. 363, N 9413. P. 915–924. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15785-1
88. Oates C.P., Naylor A.R., Hartshorne T., et al. Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009. Vol. 37, N 3. P. 251–261. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.10.015
89. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., et al. ASA/ACCF/AHA/AANN/AAAS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American College of cardiology Foundation/American heart association Task force on practice guidelines, and the American stroke association, American association of neuroscience nurses, American association of neurological Surgeons, American College of radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of neurological Surgeons, society of atherosclerosis imaging and prevention, Society

for cardiovascular angiography and interventions, society of interventional radiology, society of NeuroInterventional surgery, Society for vascular medicine, and Society for vascular surgery developed in collaboration with the American Academy of Neurology and society of cardiovascular computed tomography // *J Am Coll Cardiol*. 2011. Vol. 57, N 8. P. e16–94. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.006

90. Spence J.D., Naylor A.R., Endarterectomy N.A. Endarterectomy, stenting, or neither for asymptomatic carotid-artery stenosis // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374, N 11. P. 1087–1088. doi: 10.1056/NEJMe1600123

91. Forsythe R.O., Newby D.E., Robson J.M. Monitoring the biological activity of abdominal aortic aneurysms Beyond Ultrasound // *Heart*. 2016. Vol. 102, N 11. P. 817–824. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308779

92. Duddalwar V.A. Multislice CT angiography: a practical guide to CT angiography in vascular imaging and intervention // *Br J Radiol*. 2004. Vol. 77, Suppl 1. P. S27–S38. doi: 10.1259/bjr/25652856

93. Castrucci M., Mellone R., Vanzulli A., et al. Mural thrombi in abdominal aortic aneurysms: MR imaging characterization--useful before endovascular treatment? // *Radiology*. 1995. Vol. 197, N 1. P. 135–139. doi: 10.1148/radiology.197.1.7568811

94. Nguyen V.L., Leiner T., Hellenthal F.A., et al. Abdominal aortic aneurysms with high thrombus signal intensity on magnetic resonance imaging are associated with high growth rate // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014. Vol. 48, N 6. P. 676–684. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.04.025

95. Derlin T., Tóth Z., Papp L., et al. Correlation of inflammation assessed by 18F-FDG PET, active mineral deposition assessed by 18F-fluoride PET, and vascular calcification in atherosclerotic plaque: a dual-tracer PET/CT study // *J Nucl Med*. 2011. Vol. 52, N 7. P. 1020–1027. doi: 10.2967/jnumed.111.087452

96. Janssen T., Bannas P., Herrmann J., et al. Association of linear 18F-sodium fluoride accumulation in femoral arteries as a measure of diffuse calcification with cardiovascular risk factors: a PET/CT study // *J Nucl Cardiol*. 2013. Vol. 20, N 4. P. 569–577. doi: 10.1007/s12350-013-9680-8

97. Chhatrwalla A.K., Nicholls S.J., Nissen S.E. The asteroid trial: coronary plaque regression with high-dose statin therapy // *Future Cardiol*. 2006. Vol. 2, N 6. P. 651–654. doi: 10.2217/14796678.2.6.651

98. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of

coronary atherosclerosis // *JAMA*. 2004. Vol. 291, N 9. P. 1071–1080. doi: 10.1001/jama.291.9.1071

99. Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K., et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the establish study // *Circulation*. 2004. Vol. 110, N 9. P. 1061–1068. doi: 10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A4

100. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial // *Am Heart J*. 2008. Vol. 155, N 3. P. 584.e1–584.e8. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.018

101. Zhao X.Q., Dong L., Hatsukami T., et al. Mr imaging of carotid plaque composition during lipid-lowering therapy: a prospective assessment of effect and time course // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011. Vol. 4, N 9. P. 977–986. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.06.013

102. Tang T.Y., Howarth S.P., Miller S.R., et al. The atheroma (atorvastatin therapy: effects on reduction of macrophage activity) study: evaluation using ultrasensitive superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease // *J Am Coll Cardiol*. 2009. Vol. 53, N 22. P. 2039–2050. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.018

103. Schoenhagen P., Tuzcu E.M., Apperson-Hansen C., et al. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy: serial intravascular ultrasound observations from the reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering therapy (reversal) trial // *Circulation*. 2006. Vol. 113, N 24. P. 2826–2834. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.585703

104. Zimarino M., Angeramo F., Prasad A., et al. Reduction of atherothrombotic burden before stent deployment in non-ST elevation acute coronary syndromes: reduction of myocardial necrosis achieved with nose-dive manual thrombus aspiration (remnant) trial. A volumetric intravascular ultrasound study // *Cathet Cardiovasc Intervent*. 2016. Vol. 88, N 5. P. 716–725. doi: 10.1002/ccd.26301

105. Fayad Z.A., Mani V., Woodward M., et al. Safety and efficacy of dalcetapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial // *Lancet*. 2011. Vol. 378, N 9802. P. 1547–1559. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61383-4

REFERENCES

- Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535–546. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611
- Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, et al. High-Risk plaque detected on coronary ct angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):684–692. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.039
- Teague HL, Ahlman MA, Alavi A, et al. Unraveling vascular inflammation: from immunology to imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1403–1412. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.750
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1): III-27–20. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
- Pirillo A, Bonacina F, Norata GD, Catapano AL. The interplay of lipids, lipoproteins, and immunity in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(3):12. doi: 10.1007/s11883-018-0715-0
- Mullick AE, Soldau K, Kiosses WB, et al. Increased endothelial expression of Toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events. *J Exp Med*. 2008;205(2): 373–383. doi: 10.1084/jem.20071096
- Newby AC. Metalloproteinase production from macrophages — a perfect storm leading to atherosclerotic plaque rupture and myocardial infarction. *Exp Physiol*. 2016;101(11):1327–1337. doi: 10.1113/EP085567
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee

- on vascular lesions of the Council on arteriosclerosis, American heart association. *Circulation*. 1995;92(5):1355–1374. doi: 10.1161/01.cir.92.5.1355
9. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Pathology of the thin-cap fibroatheroma. *J Intervent Cardiol*. 2003;16(3):267–272. doi: 10.1034/j.1600-0854.2003.8042.x
 10. Sluimer JC, Gasc JM, van Wanroij JL, et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1258–1265. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.025
 11. Fuery MA, Liang L, Kaplan FS, Mohler ER. Vascular ossification: pathology, mechanisms, and clinical implications. *Bone*. 2018; 109:28–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.07.006>
 12. Hirsch D, Azoury R, Sarig S, Kruth HS. Colocalization of cholesterol and hydroxyapatite in human atherosclerotic lesions. *Calcif Tissue Int*. 1993;52(2):94–98. doi: 10.1007/BF00308315
 13. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Pathology of the Thin-Cap Fibroatheroma: A type of vulnerable plaque. *J Interv Cardiol*. 2003;16(3):267–272. doi: 10.1034/j.1600-0854.2003.8042.x
 14. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929–1935. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5
 15. Jang I-K, Tearney GJ, MacNeill B, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation*. 2005;111(12):1551–1555. doi: 10.1161/01.CIR.0000159354.43778.69
 16. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003;107(1):113–119. doi: 10.1161/01.CIR.0000044384.41037.43
 17. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart*. 2003;89(3):317–320. doi: 10.1136/heart.89.3.317
 18. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):604–609. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01799-5
 19. Dohad S, Zhu A, Krishnan S, et al. Optical coherence tomography guided carotid artery stent procedure: technique and potential applications. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91(3):521–530. doi: 10.1002/ccd.27344
 20. Schwindt AG, Bennett JG, Crowder WH, et al. Lower extremity revascularization using optical coherence tomography-guided directional atherectomy: final results of the evaluation of the pantheris optical coherence tomography imaging atherectomy system for use in the peripheral vasculature (VISION) study. *J Endovasc Ther*. 2017;24(3):355–366. doi: 10.1177/1526602817701720
 21. Waxman S, Dixon SR, L'Allier P, et al. In vivo validation of a Catheter-Based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2009;2(7):858–868. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.05.001
 22. Voros S, Rinehart S, Qian Z, et al. Prospective validation of standardized, 3-dimensional, quantitative coronary computed tomographic plaque measurements using radiofrequency Backscatter intravascular ultrasound as reference standard in intermediate coronary arterial lesions: results from the Atlanta (assessment of tissue characteristics, lesion morphology, and hemodynamics by angiography with fractional flow reserve, intravascular ultrasound and virtual histology, and noninvasive computed tomography in atherosclerotic plaques) I study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(2):198–208. doi: 10.1016/j.jcin.2010.10.008
 23. Broersen A, de Graaf MA, Eggermont J, et al. Enhanced characterization of calcified areas in intravascular ultrasound virtual histology images by quantification of the acoustic shadow: validation against computed tomography coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(4):543–552. doi: 10.1007/s10554-015-0820-x
 24. Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Serruys PW, et al. NIRS and IVUS for characterization of atherosclerosis in patients undergoing coronary angiography. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2011;4(6): 647–655. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.013
 25. Štěchovský C, Hájek P, Horváth M, et al. Near-Infrared spectroscopy combined with intravascular ultrasound in carotid arteries. Near-Infrared spectroscopy combined with intravascular ultrasound in carotid arteries. *Int J Cardiovasc*. 2016;32(1):181–188. doi: 10.1007/s10554-015-0687-x
 26. Yin D, Matsumura M, Rundback J, et al. Comparison of plaque morphology between peripheral and coronary artery disease (from the clarity and ADAPT-DES IVUS substudies). *Coron Artery Dis*. 2017;28(5):369–375. doi: 10.1097/MCA.0000000000000469
 27. Mitchell C, Korcarz CE, Gepner AD, et al. Ultrasound carotid plaque features. cardiovascular disease risk factors and events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;276:195–202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.005
 28. Lal BK, Hobson RW, Pappas PJ, et al. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg*. 2002;35(6):1210–1217. doi: 10.1067/mva.2002.122888
 29. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):177–181. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.173609
 30. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of echocardiography carotid intima-media thickness Task force endorsed by the Society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011
 31. Huang R, Abdelmoneim SS, Ball CA, et al. Detection of carotid atherosclerotic plaque neovascularization using contrast enhanced ultrasound: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(6):491–502. doi: 10.1016/j.echo.2016.02.012
 32. Mirza TA, Karthikesalingam A, Jackson D, et al. Duplex ultrasound and contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for the detection of endoleak after EVAR: systematic review and bivariate meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(4):418–428. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.01.001
 33. Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW, et al. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J Vasc Surg*. 1993;17(1): 152–159. doi: 10.1016/0741-5214(93)90019-I

34. Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, et al. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology*. 2004;63(3):457–460. doi: 10.1212/01.WNL.0000135154.53953.2C
35. Maurovich-Horvat P, Ferencik M, Voros S, et al. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(7):390–402. doi: 10.1038/nrcardio.2014.60
36. Divakaran S, Cheezum MK, Hulten EA, et al. Use of cardiac CT and calcium scoring for detecting coronary plaque: implications on prognosis and patient management. *Br J Radiol*. 2015;88(1046):20140594. doi: 10.1259/bjr.20140594
37. Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):337–346. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.069
38. Maurovich-Horvat P, Hoffmann U, Vorpahl M, et al. The Napkin-Ring sign: CT signature of high-risk coronary plaques? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):440–444. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.02.003
39. Fathi A, Weir-McCall JR, Struthers AD, et al. Effects of contrast administration on cardiac MRI volumetric, flow and pulse wave velocity quantification using manual and software-based analysis. *Br J Radiol*. 2018;91(1084):20170717. doi: 10.1259/bjr.20170717
40. Akçakaya M, Basha TA, Chan RH, et al. Accelerated isotropic sub-millimeter whole-heart coronary MRI: compressed sensing versus parallel imaging. *Magn Reson Med*. 2014;71(2):815–822. doi: 10.1002/mrm.24683
41. Kim WY, Danias PG, Stuber M, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med*. 2001;345(26):1863–1869. doi: 10.1056/NEJMoa010866
42. Dweck MR, Williams MC, Moss AJ, et al. Computed tomography and cardiac magnetic resonance in ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2201–2216. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.047
43. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000;102(9):959–964. doi: 10.1161/01.CIR.102.9.959
44. Kerwin WS, Zhao X, Yuan C, et al. Contrast-Enhanced MRI of carotid atherosclerosis: dependence on contrast agent. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(1):35–40. doi: 10.1002/jmri.21826
45. Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke*. 2004;35(5):1079–1084. doi: 10.1161/01.STR.0000125856.25309.86
46. Saam T, Hetterich H, Hoffmann V, et al. Meta-Analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1081–1091. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.015
47. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, et al. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107(19):2453–2458. doi: 10.1161/01.CIR.0000068315.98705.CC
48. Richards JM, Semple SI, MacGillivray TJ, et al. Abdominal aortic aneurysm growth predicted by uptake of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide. *Circulation*. 2011;4(3):274–281. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.959866
49. Trivedi RA, U-King-Im J-M, Graves MJ, et al. In vivo detection of macrophages in human carotid atheroma: temporal dependence of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced MRI. 2004;35(7):1631–1635. doi: 10.1161/01.STR.0000131268.50418.b7
50. McBride OM, Berry C, Burns P, et al. MRI using ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in patients under surveillance for abdominal aortic aneurysms to predict rupture or surgical repair: MRI for abdominal aortic aneurysms to predict rupture or surgery — the MA 3 RS study. *Open Heart*. 2015;2(1):e000190. doi: 10.1136/openhrt-2014-000190
51. Neubauer S. Cardiac magnetic resonance spectroscopy. *Curr Cardiol Rep*. 2003;5(1):75–82. doi: 10.1007/s11886-003-0041-0
52. Zajicek J, Pearlman JD, Merickel MB, et al. High-Resolution proton NMR spectra of human arterial plaque. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;149(2):437–442. doi: 10.1016/0006-291X(87)90386-X
53. Xin L, Lanz B, Lei H, Gruetter R. Assessment of metabolic fluxes in the mouse brain in vivo using 11 H-[13C] NMR Spectroscopy at 14.1 Tesla. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(5):759–765. doi: 10.1038/jcbfm.2014.251
54. Deelchand DK, Moortele PF, Adriany G, et al. In vivo 1H NMR spectroscopy of the human brain at 9.4T: initial results. *J Magn Reson*. 2010;206(1):74–80. doi: 10.1016/j.jmr.2010.06.006
55. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852–1866. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721
56. Gholami S, Salavati A, Houshmand S, et al. Assessment of atherosclerosis in large vessel walls: a comprehensive review of FDG-PET/CT image acquisition protocols and methods for uptake quantification. *J Nucl Cardiol*. 2015;22(3):468–479. doi: 10.1007/s12350-015-0069-8
57. Folco EJ, Sheikine Y, Rocha VZ, et al. Hypoxia but not inflammation augments glucose uptake in human macrophages: implications for imaging atherosclerosis with 18Fluorine-Labeled 2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):603–614. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.044
58. Menezes LJ, Kotze CW, Agu O, et al. Investigating vulnerable atheroma using combined 18F-FDG PET/CT angiography of carotid plaque with immunohistochemical validation. *J Nucl Med*. 2011;52(11):1698–1703. doi: 10.2967/jnumed.111.093724
59. Wykrzykowska J, Lehman S, Williams G, et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation. *J Nucl Med*. 2009;50(4):563–568. doi: 10.2967/jnumed.108.055616
60. Græbe M, Pedersen SF, Borgwardt L, et al. Molecular pathology in vulnerable carotid plaques: correlation with [18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(6):714–721. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.11.018
61. Tarkin JM, Dweck MR, Evans NR, et al. Imaging atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):750–769. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306247
62. Malmberg C, Ripa RS, Johnbeck CB, et al. 64Cu-DOTATATE for noninvasive assessment of atherosclerosis in large arteries and its correlation with risk factors: head-to-head comparison with 68Ga-DOTATOC in 60 patients. *J Nucl Med*. 2015;56(12):1895–1900. doi: 10.2967/jnumed.115.161216
63. Dweck MR, Aikawa E, Newby DE, et al. Noninvasive molecular imaging of disease activity in atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;119(2):330–340. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307971
64. Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by 68 Ga-DOTATATE PET Compared to [18F] FDG

- PET Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1774–1791. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.060
65. Gaemperli O, Shalhoub J, Owen DR, et al. Imaging intraplaque inflammation in carotid atherosclerosis with 11C-PK11195 positron emission tomography/computed tomography. *Eur Heart J*. 2012; 33(15):1902–1910. doi: 10.1093/eurheartj/ehs367
66. Weiberg D, Thackeray JT, Daum G, et al. clinical molecular imaging of chemokine receptor cxcr4 expression in atherosclerotic plaque using 88 Ga-Pentixafor PET: correlation with cardiovascular risk factors and calcified plaque burden. *J Nucl Med*. 2018;59(2): 266–272. doi: 10.2967/jnumed.117.196485
67. Derlin T, Sedding DG, Dutzmann J, et al. Imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in culprit and nonculprit coronary atherosclerotic plaque using motion-corrected [68Ga]pentixafor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(11):1934–1944. doi: 10.1007/s00259-018-4076-2
68. Vesey AT, Jenkins WS, Irlke A, et al. 18F-Fluoride and 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography after transient ischemic attack or minor ischemic stroke: Case-Control study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e004976. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004976
69. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet*. 2014; 383(9918):705–713. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61754-7
70. Forsythe RO, Dweck MR, McBride OM, et al. 18F–Sodium fluoride uptake in abdominal aortic aneurysms: the SoFIA3 study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(5):513–523. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.053
71. Mateo J, Izquierdo-Garcia D, Badimon JJ, et al. Noninvasive assessment of hypoxia in rabbit advanced atherosclerosis using 18 f-fluoromisonidazole positron emission tomographic imaging. *Circulation*. 2014;7(2):312–320. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001084
72. Joshi FR, Manavaki R, Fryer TD, et al. Imaging of hypoxia and inflammation in carotid atherosclerosis with 18F-fluoromisonidazole and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*. 2013;128:A14673.
73. Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, et al. molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with $\alpha v\beta 3$ -integrin-targeted nanoparticles. *Circulation*. 2003;108(18):2270–2274. doi: 10.1161/01.CIR.0000093185.16083.95
74. Haubner R, Kuhnast B, Mang C, et al. [18F] Galacto-RGD: synthesis, radiolabeling, metabolic stability, and radiation dose estimates. *Bioconjug Chem*. 2004;15(1):61–69. doi: 10.1021/bc034170n
75. Laitinen I, Saraste A, Weidl E, et al. Evaluation of $\alpha v\beta 3$ integrin-targeted positron emission tomography tracer 18F-Galacto-RGD for imaging of vascular inflammation in atherosclerotic MiceCLINICAL perspective. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(4):331–338. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.846865
76. Beer AJ, Pelisek J, Heider P, et al. Pet/Ct imaging of integrin $\alpha v\beta 3$ expression in human carotid atherosclerosis. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2014;7(2):178–187. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.12.003
77. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label,parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2383–2391. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60291-4
78. Pugliese F, Mollet NR, Runza G, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol*. 2006;16(3):575–582. doi: 10.1007/s00330-005-0041-0
79. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(3):291–301. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.066
80. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210–215. doi: 10.1001/jama.291.2.210
81. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303(16):1610–1616. doi: 10.1001/jama.2010.461
82. Schuurman AS, Vroegindewey M, Kardys I, et al. Near-Infrared spectroscopy-derived lipid core burden index predicts adverse cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease during long-term follow-up. *Eur Heart J*. 2018;39(4):295–302. doi: 10.1093/eurheartj/ehx247
83. Dweck MR, Chow MW, Joshi NV, et al. Coronary arterial 18F-Sodium fluoride uptake: a novel marker of plaque biology. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(17):1539–1548. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.037
84. Dalm VA, van Hagen PM, van Koetsveld PM, et al. Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(2):E344–E353. doi: 10.1152/ajpendo.00048.2003
85. Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, et al. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *J Neurosurg*. 1995;83(5): 778–782. doi: 10.3171/jns.1995.83.5.0778
86. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European carotid surgery trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379–1387. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09292-1
87. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915–924. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15785-1
88. Oates CP, Naylor AR, Hartshorne T, et al. Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(3):251–261. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.10.015
89. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American College of cardiology Foundation/American heart association Task force on practice guidelines, and the American stroke association, American association of neuroscience nurses, American association of neurological Surgeons, American College of radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of neurological Surgeons, society of atherosclerosis imaging and prevention, Society for cardiovascular angiography and interventions, society of interventional radiology, society of NeuroInterventional surgery, Society for vascular medicine, and Society for vascular surgery

developed in collaboration with the American Academy of Neurology and society of cardiovascular computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):e16–94. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.006

90. Spence JD, Naylor AR, Endarterectomy NA. Endarterectomy, stenting, or neither for asymptomatic carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1087–1088. doi: 10.1056/NEJMe1600123

91. Forsythe RO, Newby DE, Robson JM. Monitoring the biological activity of abdominal aortic aneurysms Beyond Ultrasound. *Heart*. 2016;102(11):817–824. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308779

92. Duddalwar VA. Multislice CT angiography: a practical guide to CT angiography in vascular imaging and intervention. *Br J Radiol*. 2004;77(Suppl 1):27–S38. doi: 10.1259/bjr/25652856

93. Castrucci M, Mellone R, Vanzulli A, et al. Mural thrombi in abdominal aortic aneurysms: MR imaging characterization--useful before endovascular treatment? *Radiology*. 1995;197(1):135–139. doi: 10.1148/radiology.197.1.7568811

94. Nguyen VL, Leiner T, Hellenthal FA, et al. Abdominal aortic aneurysms with high thrombus signal intensity on magnetic resonance imaging are associated with high growth rate. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(6):676–684. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.04.025

95. Derlin T, Tóth Z, Papp L, et al. Correlation of inflammation assessed by 18F-FDG PET, active mineral deposition assessed by 18F-fluoride PET, and vascular calcification in atherosclerotic plaque: a dual-tracer PET/CT study. *J Nucl Med*. 2011;52(7):1020–1027. doi: 10.2967/jnumed.111.087452

96. Janssen T, Bannas P, Herrmann J, et al. Association of linear 18F-sodium fluoride accumulation in femoral arteries as a measure of diffuse calcification with cardiovascular risk factors: a PET/CT study. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(4):569–577. doi: 10.1007/s12350-013-9680-8

97. Chhatrwalla AK, Nicholls SJ, Nissen SE. The asteroid trial: coronary plaque regression with high-dose statin therapy. *Future Cardiol*. 2006;2(6):651–654. doi: 10.2217/14796678.2.6.651

98. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2004;291(9):1071–1080. doi: 10.1001/jama.291.9.1071

99. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the establish study. *Circulation*. 2004;110(9):1061–1068. doi: 10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A4

100. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008;155(3):584.e1–584.e8. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.018

101. Zhao XQ, Dong L, Hatsukami T, et al. Mr imaging of carotid plaque composition during lipid-lowering therapy: a prospective assessment of effect and time course. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(9):977–986. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.06.013

102. Tang TY, Howarth SP, Miller SR, et al. The atheroma (atorvastatin therapy: effects on reduction of macrophage activity) study: evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(22):2039–2050. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.018

103. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Apperson-Hansen C, et al. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy: serial intravascular ultrasound observations from the reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering therapy (reversal) trial. *Circulation*. 2006;113(24):2826–2834. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.585703

104. Zimarino M, Angeramo F, Prasad A, et al. Reduction of atherothrombotic burden before stent deployment in non-ST elevation acute coronary syndromes: reduction of myocardial necrosis achieved with nose-dive manual thrombus aspiration (remnant) trial. A volumetric intravascular ultrasound study. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 2016;88(5):716–725. doi: 10.1002/ccd.26301

105. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2011;378(9802):1547–1559. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61383-4

05 ABTOPAX

*** Maaz B.J. Syed;**

address: 49 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4SB, UK;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0530-8306>;
e-mail: maaz.syed@ed.ac.uk

Alexander J. Fletcher;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-8391>

Rachael O. Forsythe;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-9599>

Jakub Kaczynski;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-6860>

David E. Newby;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7971-4628>

Marc R. Dweck;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9847-5917>

Edwin J.R. van Beek;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2777-5071>

AUTHORS' INFO

*** Maaz B.J. Syed;**

address: 49 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4SB, UK;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0530-8306>;
e-mail: maaz.syed@ed.ac.uk

Alexander J. Fletcher;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-8391>

Rachael O. Forsythe;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-9599>

Jakub Kaczynski;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-6860>

David E. Newby;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7971-4628>

Marc R. Dweck;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9847-5917>

Edwin J.R. van Beek;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2777-5071>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77959>

Радиотераностика приходит на помощь

П.О. Румянцев

Международный медицинский центр «СОГАЗ-Медицина», Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Ситуация с пандемией COVID-19 не уменьшила интереса к радиотераностике, скорее, наоборот, запрос на визуализацию патологических процессов с помощью кросс-секционных и гибридных томографических исследований (рентгеновской и магнитно-резонансной, однофотонной эмиссионной, позитронно-эмиссионной) только усилился. Фактически за последние 15 мес в мире наблюдается экспоненциальный рост инвестиций в новые радиофармацевтические препараты для радиотераностики. По мере выяснения молекулярных механизмов регуляции и исполнения метаболических процессов, расширяется перечень антител и лигандов, меченных «медицинскими» радиоактивными изотопами. Также расширяется спектр диагностических и лечебных радиоактивных изотопов, что в конечном итоге развивает ассортимент и доступность радиотераностики в центрах ядерной медицины во всем мире. Для развития радиотераностики необходимо объединение усилий физиков, радиофармацевтов, химиков, биологов, врачей и математиков. Использование и совершенствование персонализированной дозиметрии для планирования радионуклидной терапии также является приоритетным направлением. Международный фонд OncoDium, например, помогает в информационном плане и обмену опытом, а международное диагностическое исследование NOBLE позволяет повысить доступность и снизить стоимость PSMA-рецепторной сцинтиграфии. В целях интенсификации интеграционного обновления ядерной медицины создана ассоциация развития тераностики.

Ключевые слова: радиотераностика; рак предстательной железы; PSMA.

Как цитировать

Румянцев П.О. Радиотераностика приходит на помощь // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 3. С. 410–416. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77959>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77959>

Radiotheranostics is here to help

Pavel O. Rumyantsev

SOGAZ International Medical Center, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic did not diminish interest in radiotheranostics. However, the demand for visualization of pathological processes using cross-sectional and hybrid imaging (CT, MRI, SPECT, and PET) is increased. Over the past 15 months, the world has seen an exponential increase in investment in new radiopharmaceuticals for radiotheranostics. The list of antibodies and ligands labeled with "medical" radioactive isotopes is expanding as the molecular mechanisms of regulation and implementation of metabolic processes become clearer. The range of diagnostic and therapeutic radioactive isotopes is also expanding, ultimately increasing the range and availability of radiotherapy in nuclear medicine centers worldwide. It is necessary to unite the efforts of physicists, radiopharmacists, chemists, biologists, doctors, and mathematicians to develop radio technology. Usage and improvement of personalized dosimetry for planning radionuclide therapy is also a priority. For example, the International Foundation Oncidium helps with information and exchange of experience, while the international diagnostic study NOBLE increases the availability and reduces the cost of PSMA receptor scintigraphy. An association for the development of theranostics was created to intensify the integration renewal of nuclear medicine.

Keywords: radiotheranostics; prostate cancer; PSMA.

To cite this article

Rumyantsev PO. Radiotheranostics is here to help. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):410–416. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77959>

Received: 13.08.2021

Accepted: 24.08.2021

Published: 23.09.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77959>

无线电技术起到了拯救作用

Pavel O. Rumyantsev

SOGAZ International Medical Center, Saint Petersburg, Russian Federation

简评

COVID-19大流行的情况并没有降低人们对无线电恐怖症的兴趣，相反，通过交叉段和混合层析成像技术对病理过程进行成像的请求（伦顿和磁共振，单光子发射，正电子发射）只增加了。事实上，在过去15个月里，世界上用于放射恐怖症的新型放射性药物的投资呈指数级增长。随着新陈代谢过程调节和执行的分子机制的澄清，由“医学”放射性同位素标记的抗体和配体清单正在扩大。诊断和治疗放射性同位素的范围也在不断扩大，最终发展了世界各地核医学中心放射治疗的范围和可用性。放射恐怖学的发展需要物理学家、放射药剂师、化学家、生物学家、医生和数学家的共同努力。使用和改进个性化剂量测定来规划放射性核素治疗也是一个优先事项。例如，国际文心 Oncidium帮助提供信息和交流经验，国际诊断研究 NOBLE 有助于提高 PSMA 受体闪烁扫描的可用性并降低成本。为加强核医学一体化更新，成立了治疗诊断学发展协会。

关键词：放射学； 前列腺癌； PSMA。

引用本文

Rumyantsev PO. 无线电技术起到了拯救作用. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):410–416. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD77959>

收到: 13.08.2021

接受: 24.08.2021

发布日期: 23.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Недавние исследования и достижения в области ядерной медицины показали ведущую роль радиотерапии в онкологии. Каким бы термином ни определялось это перспективное направление — радиотерапия, терапистика, радиотаргетная терапия, радиолигандная терапия, пептид-рецепторная терапия, радионуклидная терапия — это новый вектор развития ядерной медицины, а именно диагностики и лечения злокачественных опухолей с помощью радиоактивных изотопов (рисунок).

Ситуация с пандемией COVID-19 не уменьшила интереса к радиотерапии, а наоборот, запрос на визуализацию патологических процессов с помощью ультразвука, томографических исследований (компьютерного, магнитно-резонансного, однофотонного эмиссионного компьютерного, позитронно-эмиссионного) и гибридных методов только усилился. Фактически за последние 15 мес в мире наблюдается экспоненциальный рост инвестиций в новые радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) для радиотерапии. Данный тренд обусловлен не только наличием доступных средств у ищущих перспективные направления

инвесторов, но также осознанием огромного потенциала роста рынка меченных радиоактивными изотопами молекул для терапии. Растущие инвестиции в радиотерапию основаны на успехах в данной области в течение последних 10 лет. Если оценивать прирост денежного капитала в данную отрасль в абсолютных величинах, то, например, рынок ядерной медицины 2019 года составлял 4,1 млрд долларов, а к 2024-му ожидается увеличение показателя до 5,2 млрд долларов при среднегодовом темпе роста в течение 5 лет на уровне 4,7% в год¹. Ключевые игроки видят растущие доходы от терапевтических средств определённо более выдающимися, чем от диагностических. Повышенное внимание к радионуклидным технологиям в последние 20 лет сравнимо с ростом интереса к иммунотерапии рака в 1980–2000 гг.: в то время фармацевтическая индустрия предпочитала наблюдать эволюцию технологий через стартапы и разработки небольших компаний, большая часть из которых разорились, а оставшиеся довели технологии до совершенства, получив многомиллиардные прибыли.

Спектр радиотерапевтических препаратов на сегодня превышает 300 наименований и давно перекрыл перечень диагностических РФЛП, которые требуют

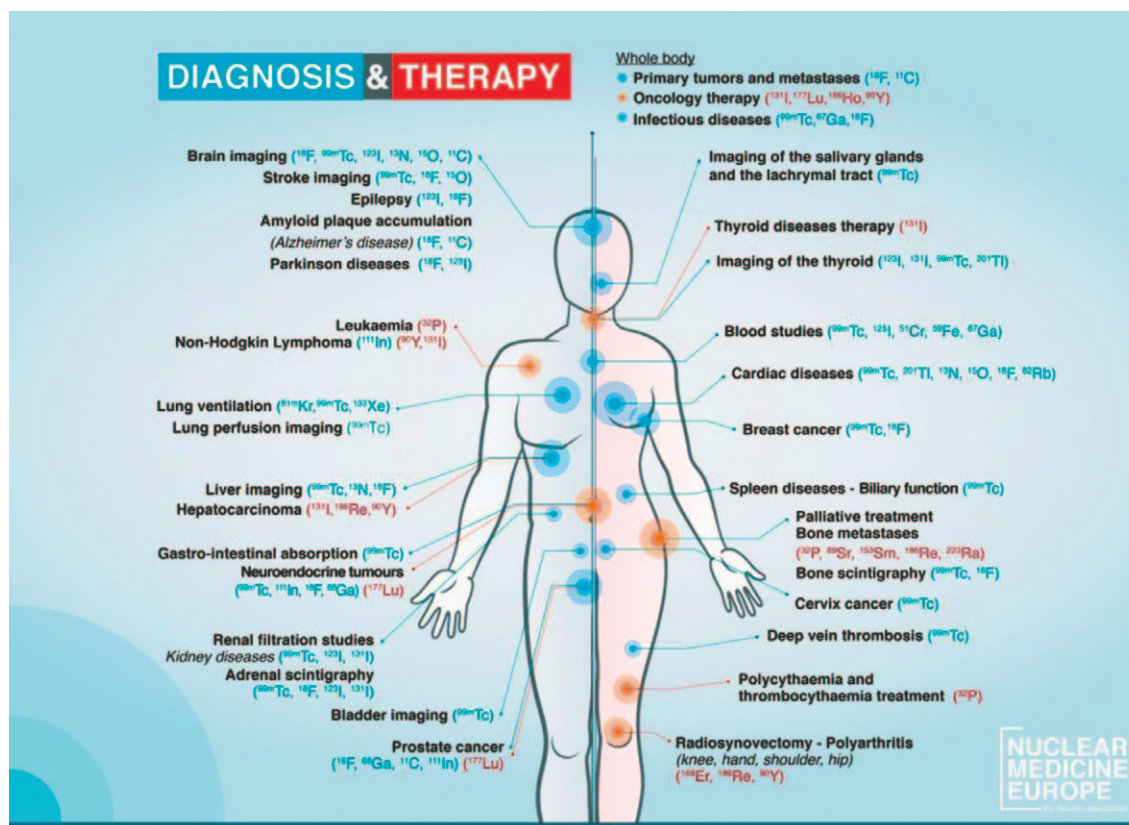


Рис. Радиоактивные изотопы для диагностики и лечения различных заболеваний.

¹ Nuclear Medicine/Radiopharmaceuticals Market by Type [Diagnostic (SPECT — Technetium, PET — F-18), Therapeutic (Beta Emitters — I-131, Alpha Emitters, Brachytherapy — Y-90)], Application (Oncology, Cardiology), Procedures — Global Forecast to 2026. Режим доступа: <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/radiopharmaceuticals-market-417.html>. Дата обращения: 10.07.2021.

гораздо меньших финансовых вложений. В течение последних 50 лет радиофармацевтическая индустрия в мире не располагала бюджетом для разработки подобных препаратов в государственных ведомствах. Только «традиционные» фармацевтические компании имели достаточный капитал и инфраструктуру для разработки и доведения радиофармпрепарата до рынка. В дополнение к своим огромным финансовым ресурсам они имеют доступ к целевой аудитории — врачам (онкологам, радиологам, эндокринологам и др.). Фарм-компании Bayer (Германия) и Novartis (Швейцария) начали заниматься этим направлением первыми, выведя на рынок свои терапевтические РФЛП (^{223}Ra -Xofigo и ^{177}Lu -Lutathera соответственно) ограниченными дженерическими патентами и по этой причине не достигшими (во всяком случае до сих пор) уровня блокбастера (продаж на сумму более 1 млрд долларов в год). Тем не менее следующее поколение терапевтических РФЛП, например глутамат металлокарбоксипептидаза II (glutamate carboxypeptidase II, или prostate-specific membrane antigen, PSMA), будет базироваться на запатентованных наименованиях. Первый радиолиганд — ^{177}Lu -PSMA-617 при раке простаты (Novartis) — ожидает выведения на мировой рынок в следующем году. Помимо компании Novartis, активно инвестирующей в новые радиотерапевтические препараты (например, на основе FAPI — ингибитора протеина фибробластной активности для радионуклидной терапии большого числа злокачественных новообразований или CXCR4 — рецептора хемокина-4, используемого при миеломной болезни, лимфомах, альдостероме, раке пищевода, глиобластоме), заметен нарастающий интерес к отрасли по всему миру со стороны компаний iTheragnostics (Швейцария) Sofie Biosciences (США), Aktis Oncology (США), коллабораций Astellas (Япония) и Actinium Pharma (США), Jubilant (Индия) и Sofie Biosciences (США), Lantheus и Noria Therapeutics (США), Bracco Blue Earth Diagnostics (Италия) и Scintomics (Германия), Fusion Pharma (Канада) и Ipsen (Франция) и совсем недавно образованного консорциума EZAG и Pentixapharm (Германия) и др. Ежегодно на рынке радиофармацевтики появляются новые имена, например образованные в 2020 году компании Abscint (Бельгия), Abdera Therapeutics (Канада), Precirix (Бельгия), RayzeBio (США) и др.

Все эти компании очень молоды и возникли на стыке ядерной медицины, радиофармацевтики и медицинской физики. Компания Telix Pharmaceutical (Австралия) разрабатывает новейшие радиотераностикки при раке предстательной железы (iPSMA, J591), глиобластоме, раке почки, раке мочевого пузыря и раке яичников, комбинируя в своём продуктовом портфеле РФЛП на основе меченных ^{177}Lu пептидов и моноклональных антител в сочетании с ^{177}Lu и ^{131}I .

Современные подходы в лечении нейроэндокринных опухолей и рака предстательной железы представлены

не только радиотергетной терапией в монорежиме, т.е. одним РФЛП в течение всех курсов, но и применением «тандемных» радиофармпрепаратов, комбинированием одинаковых молекул оснований с различными радиоизотопными метками. Примером такой работы является последовательное применение ^{177}Lu -PSMA-617 и ^{225}Ac -PSMA-617. Одной из первых компаний, специализирующейся на мечении лигандов альфа-излучателем ^{225}Ac , стала Fusion Pharmaceuticals, образованная в 2014 г. Профилем компании Precision Molecular Inc. (США), созданной в 2019 г., является радиотаргетная терапия рака предстательной железы и других злокачественных новообразований с применением ^{177}Lu и ^{225}Ac . Начиная с 2020 г. над созданием и внедрением радиотераностиков для терапии нейроэндокринных опухолей и рака предстательной железы на основе РФЛП с ^{177}Lu активно трудятся компании Point Biopharma (США) и RayzeBio, ориентированная на аналогичные лиганды, меченные ^{225}Ac .

В настоящее время более 60 радиотераностиков, нацеленных более чем на 20 злокачественных опухолей, находятся на разных стадиях клинических исследований, из них 6 — на III фазе. Из первых 27 наименований РФЛП (9 для нейроэндокринных опухолей и 18 для рака предстательной железы) только единичные, а именно наиболее эффективные и безопасные выйдут на медицинский рынок.

Дальнейшее развитие радиотераностикки, особенно в комбинации с уже имеющимися методами противоопухолевой терапии, существенно расширит спектр онкологических заболеваний с высоким положительным ответом на лечение. В онкологии радиотераностика может оказаться альтернативой операции (как в случае с радиойодтерапией тиреотоксикоза) или адъювантным (как при раке щитовидной железы) методом лечения вкупе с хирургией и гормонотерапией, а в других случаях в сочетании с дистанционной лучевой терапией, химиотерапией, таргетными препаратами.

По мере накопления доказательной клинической базы будут уточняться показания к применению радиоактивных изотопов в третьей, второй и первой линиях противоопухолевой терапии. Концепция радиотераностикки генерирует большой интерес к персонализированной медицине, при которой пациент лечится не по общему стандарту, а по индивидуальному плану, где с помощью специфических радиотераностиков определяются объекты и механизмы лечения (таблица). Но это — всё ещё цель, для достижения которой предстоит решить массу логистических и регуляторных вопросов, что позволит обеспечить финансовые инвестиции фармацевтических компаний и частных инвесторов в перспективное направление персонализированной медицины. Кроме того, предстоит большая информационная и методическая работа с врачами, «неядерными» физиками, химиками, а также общественным мнением.

Таблица. Концепция радиотераностики рака предстательной железы

Этап	Диагностика (молекулярная визуализация)		Операция	Дозиметрия	Радионуклидная терапия	Динамическое наблюдение
Цель	Стадия опухоли, экспрессия рецепторов PSMA в клетках опухоли, контроль эффективности лечения		Интраопера- ционная радионавигация	Радиокинетика, планирование радионуклидной терапии	Лечение	Выявление и локализация рецидива опухоли
Метод визуализации	ОФЭКТ/КТ	ПЭТ/КТ или ПЭТ/MPT	Гамма-зонд	ОФЭКТ	ОФЭКТ**	ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/MPT
РФЛП	^{99m}Tc - HYNIC- PSMA	^{68}Ga -PSMA-11* ^{18}F -PSMA-1007	^{99m}Tc -HYNIC-PSMA, ^{99m}Tc -нанокolloид	^{177}Lu -PSMA (617, I&T, J591)		^{99m}Tc -HYNIC- PSMA, ^{68}Ga -PSMA-11*, ^{18}F -PSMA-1007
Дополнительные методы	ТРУЗИ, МСКТ/MPT, пункция, ОС, ПСА					

Примечание. * Более предпочтителен (тераностическая пара с ^{177}Lu -PSMA); ** посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела (ОФЭКТ всем, ОФЭКТ/КТ по показаниям). ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЭТ — позитронная эмиссионная томография; ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ОС — остеосцинтиграфия; ПСА — простатспецифичный антиген.

УСКОРЯЮЩЕЕСЯ РАЗВИТИЕ РАДИОТЕРАНОСТИКИ В МИРЕ

В целях широкого информирования населения и специалистов по вопросам радиотераностики в 2011 г. создан и функционирует глобально по всему миру международный некоммерческий фонд Oncidium² (штаб-квартира находится в Бельгии). Приоритетной миссией фонда является продвижение и ускорение развития радиотераностики в онкологии, повышение её доступности для онкологических пациентов по всему миру путём обновления информации о работе центров, и мы надеемся, что и в Российской Федерации число таких центров также будет расти.

Информационный раздел на сайте непрерывно обновляется информацией о новых радиофармпрепаратах, доказательной базе их доклинических и клинических испытаний и практического применения, механизмах действия, эффективности и безопасности, комбинациях с другими технологиями диагностики и лечения онкологических заболеваний. Например, инициирован регистр Noble (NOBLE Registry) — проект международного сотрудничества, который открывает пациентам с раком предстательной железы доступ к однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), а лучше к ОФЭКТ, совмещённой с компьютерной томографией (КТ) и PSMA вне зависимости от места их жительства и финансовой ситуации, в частности когда позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с PSMA

недоступна. Простота и удобство (генератор технеция всегда под рукой) исследования ОФЭКТ/КТ с PSMA гораздо выше, чем ПЭТ/КТ, а стоимость — существенно ниже, при этом возможно виртуальное цифровое совмещение, если ОФЭКТ выполнено не в гибридном режиме с КТ. В рамках проекта NOBLE Registry проводится сопоставление результатов ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ с PSMA, уточняются параметры точности, преимуществ и ограничений, показаний к назначению. Однако фонд не может решать все проблемы в одиночку, и ему на помощь пришли 18 экспертов в области ядерной медицины и радиотераностики из 11 стран мира, среди которых есть и представители Российской Федерации — П.О. Румянцев и Е.В. Каргапольцева. Научный совет фонда Oncidium и управляющий комитет NOBLE Registry состоят из авторитетных лидеров в области ядерной медицины, и для меня большая честь входить в их состав. Научный совет обеспечивает международную коммуникацию и совершенствование радиотераностики с учётом разработки новых радиофармпрепаратов и технологий молекулярной визуализации следующего поколения (Next Generation Imaging, NGI).

В 2021 г. в Российской Федерации зарегистрирована Ассоциация развития тераностики³.

В связи с тем, что радиотераностика предоставляет возможность обновления подходов к персонализированной диагностике, лечению и реабилитации онкологических пациентов, закономерно появление множества организационных, методических, экономических

² Oncidium. Официальный сайт: <https://www.oncidiumfoundation.org>.

³ Ассоциация развития тераностики. Официальный сайт: <http://theranostics.pro>.

и регуляторных вопросов. По мнению зарубежных коллег, стоимость сеанса радионуклидной терапии нового поколения на одного пациента будет варьировать в диапазоне 15–50 тыс. долларов США, и это без учёта стоимости диагностического обследования с использованием ОФЭКТ и/или ПЭТ, необходимых для дозиметрического планирования и контроля лечения.

Токсичность и частота применения радионуклидной терапии значительно ниже, чем при химиотерапии или дистанционной лучевой терапии, но зачастую врачам, не имеющим представления и опыта работы с данной областью медицины, такая информация неизвестна. Как показывает клиническая практика, пациент имеет максимальную комплаентность при высоком соотношении польза/удобство варианта лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой связи «ядерные» онкологи значительно усиливают потенциал мультидисциплинарных команд в передовых клиниках всего мира. У пациентов с начальными стадиями опухоли врачи могут улучшить результаты лечения путём увеличения дозы облучения, параллельно улучшая качество жизни за счёт минимизации дозы на окружающие ткани. При поздних стадиях врачи могут улучшать качество жизни, как правило, через регрессию (не излечение), стабилизацию опухоли или паллиативную помощь, снижая дозу на неопухолевые ткани. Использование и совершенствование персонализированной

дозиметрии для планирования радионуклидной терапии является приоритетным направлением, обеспечивающим подведение оптимальной дозы к опухолевой ткани и минимизацию эффекта влияния ионизирующего излучения на нормальные ткани для эффективного и безопасного лечения каждого пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад автора. Автор подтверждает 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).

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Competing interests. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Author's contribution. The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ОБ АВТОРАХ

Румянцев Павел Олегович, д.м.н.;
адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург,
ул. Малая Конюшенная, д. 8;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>;
eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

AUTHORS' INFO

Pavel O. Rumyantsev, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 8 Malaya Konyushennaya str.,
Saint Petersburg, 191186, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>;
eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com