



MOSCOW CENTER
FOR DIAGNOSTICS & TELEMEDICINE

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

DIGITAL DIAGNOSTICS

A peer-reviewed scientific medical journal

4 Volume 4 Issue



2023



ECO • VECTOR

<https://journals.eco-vector.com/DD>

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ
ПИ № ФС 77 - 79539 от 09.11.2020

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»
Адрес: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

РЕКЛАМА

Отдел рекламы
Тел.: +7 (968) 545 78 20
E-mail: adv2@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией
Елена Андреевна Филиппова
E-mail: ddjournal@eco-vector.com
Тел.: +7 (965) 012 70 72
Адрес: 125040, г. Москва,
ул. Расковой, д. 16/26, стр. 1

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

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

Оригинал-макет

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».
Литературный редактор: *А.А. Ридэль*
Корректор: *А.А. Ридэль*
Вёрстка: *Ф.А. Игнащенко*
Обложка: *Е.Д. Бугаенко*

Сдано в набор 06.12.2023. Подписано в печать 18.12.2023.
Формат 60 × 88%. Печать офсетная. Печ. л. 25,75.
Усл. печ. л. 23,9. Уч.-изд. л. 14,0. Тираж 5000 экз.
Цена свободная.

Отпечатано в ООО «Типография Фурсова»,
196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 69.
Тел.: +7 (812) 646-33-77

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2023

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

Digital Diagnostics

Том 4 | Выпуск 4 | 2023

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Синицын Валентин Евгеньевич, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5649-2193

Заместитель главного редактора

Васильев Юрий Александрович, к.м.н., (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-0208-5218

Научный редактор

Березовская Татьяна Павловна, д.м.н., профессор (Обнинск, Россия)
ORCID: 0000-0002-3549-4499

Ответственный секретарь

Виноградова Ирина Александровна, к.т.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6465-4132

Редакционная коллегия

Berlin L., профессор (Иллинойс, США)

ORCID: 0000-0002-0717-0307

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

ORCID: 0000-0001-9906-6453

Важенина Д.А., д.м.н., доцент (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-6236-709X

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

Доможирова А.С., д.м.н., доцент (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-0806-3164

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

Лебедев Г.С., д.т.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-4289-2102

Li H., MD, профессор (Пекин, КНР)

ORCID: 0000-0002-9102-4176

Матвеев И.А., д.т.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-2005-9467

Маццелишвили С.Т., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5670-167X

Митков В.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0003-1959-9618

Морозов С.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6545-6170

Neri E., д.м.н. (Пиза, Италия)

ORCID: 0000-0001-7950-4559

Омельяновский В.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1581-0703

Омельянская О.В., (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-0245-4431

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

Храмов А.Е., докт.ф.-м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0003-2787-2530

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: 0000-0001-9396-6063

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

ORCID: 0000-0003-3292-8789

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

ORCID: 0000-0002-5166-3280

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 (968) 545 78 20

E-mail: adv2@eco-vector.com

EDITORIAL OFFICE

Executive editor

Elena A. Philippova

E-mail: ddjournal@eco-vector.com

Phone: +7 (965) 012 70 72

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

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

TYPESET

completed in Eco-Vector

Copyeditor: *A.A. Ridel*

Proofreader: *A.A. Ridel*

Layout editor: *Ph. Ignashchenko*

Cover: *E. Bugaenko*

ISSN 2712-8490 (Print)

ISSN 2712-8962 (Online)

Digital Diagnostics

Volume 4 | Issue 4 | 2023

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

ORCID: 0000-0002-5649-2193

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Yuriy A. Vasilev, MD, Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-0208-5218

SCIENTIFIC EDITOR

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

ORCID: 0000-0002-3549-4499

RESPONSIBLE SECRETARY

Irina A. Vinogradova, Cand. Sci. (Tech.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6465-4132

EDITORIAL BOARD

L. Bertin, 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

D.A. Vazhenina, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-6236-709X

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

ORCID: 0000-0003-1816-1315

A.S. Domozhirova, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-0806-3164

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)

G.S. Lebedev, Dr.Sci. (Tech.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-4289-2102

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

ORCID: 0000-0002-9102-4176

I.A. Matveev, Dr. Sci. (Tech.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-2005-9467

S.T. Matskeplishvili, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-5670-167X

V.V. Mit'kov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

ORCID: 0000-0003-1959-9618

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

ORCID: 0000-0001-6545-6170

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

ORCID: 0000-0001-7950-4559

V.V. Omet'yanovskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-1581-0703

D.V. Omelyanskaya, (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-0245-4431

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. Rumyantsev, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-7721-634X

A.E. Khamov, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

ORCID: 0000-0003-2787-2530

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. Kobayakova, 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: 0000-0002-3292-8789

D.N. Protosenko, 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

16+

© Eco-Vector, 2023



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

Ю.А. Васильев, О.В. Омелянская, А.В. Владимирский, П.Б. Гележе, Р.В. Решетников, А.П. Гончар, И.А. Блохин, И.И. Абдуллин, И.Н. Кива

Сравнение мультипараметрического и бипараметрического протоколов магнитно-резонансной томографии для выявления рака предстательной железы рентгенологами с различным опытом 455

Д.Р. Ахмадуллина, Р.Н. Коновалов, Ю.А. Шпилюкова, Е.Ю. Федотова

Структурные изменения серого вещества при вариантах первичной прогрессирующей афазии 467

Ю.Ф. Шумская, Д.А. Ахмедзянова, М.Г. Мнацаканян, К.Ю. Колосова, О.В. Тащян, М.В. Юраж, Р.В. Решетников

Определение методом дельфийского консенсуса списка оцениваемых с помощью опросников параметров при наблюдении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника 481

Н.В. Денисова, М.А. Гурко, И.П. Колинко, А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко

Виртуальная платформа для имитационного компьютерного моделирования радионуклидной визуализации в ядерной кардиологии. Сравнение с клиническими данными 492

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ И МЕТААНАЛИЗЫ

М.О. Гуля, К.В. Завадовский

Скорость вымывания 99mTc-метокси-изобутил-изонитрила как маркер митохондриальной дисфункции миокарда: систематический обзор и метаанализ 509

А.В. Капишников, Е.Н. Суворцев

Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике первичных внеозгловых опухолей: обзор радиомических исследований 529

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

М.В. Рейнберг, К.Ю. Слащук, А.А. Трухин, К.И. Аврамова, М.С. Шеремета

Современный взгляд на основные аспекты подготовки пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы к радиойодтерапии: научный обзор 543

Ю.А. Васильев, О.В. Омелянская, А.А. Насибуллина, Д.В. Леонов, Ю.В. Булгакова, Д.А. Ахмедзянова, Ю.Ф. Шумская, Р.В. Решетников

Антропоморфные фантомы молочной железы для лучевой диагностики: научный обзор 569

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОТЧЁТЫ

В.В. Зинченко, К.М. Арзамасов, А.В. Кремнева, Е.И. Владимирский, Ю.А. Васильев

Технологические дефекты программного обеспечения с искусственным интеллектом 593

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Н.Г. Потешкина, Е.А. Ковалевская, В.Е. Синицын, Е.А. Мершина, Д.А. Филатова, Г.Б. Селиванова, Я.Р. Шашкина

Трудности диагностики миокардита: клинический случай 605

С.Ф. Агеева, Д.А. Филатова, Е.А. Мершина, В.Е. Синицын

Симптом «рисовых телец» при магнитно-резонансной томографии плечевого сустава у пациентки с ревматоидным артритом 616

Т.Б. Даутов, Б.Б. Калиев, Б.Т. Ерекеш

Некомпактный миокард и аневризма левого желудочка у 6-летнего ребёнка 625

Д.А. Ахмедзянова, О.К. Юцевич, Р.В. Решетников, О.В. Тащян, С.С. Пирогов, М.П. Мазурова, Н.Н. Волченко, А.К. Камалов, Ю.Ф. Шумская, М.Г. Мнацаканян

Ограничения использования гистологического исследования биоптатов как «золотого стандарта» диагностики на примере аденокарциномы пищевода: описание случая 633

Т.С. Нефедова, Ю.Ф. Шумская, М.В. Юраж, А.С. Панферов, П.В. Сенчихин,

А.Е. Грабарник, И.О. Щекотуров, М.Г. Мнацаканян

Сложность дифференциальной диагностики карциноматоза и туберкулёза брюшины у молодой пациентки с асцитом: описание случая 643

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

<i>Yuriy A. Vasilev, Olga V. Omelyanskaya, Anton V. Vladzimirskyy, Pavel B. Gelezhe, Roman V. Reshetnikov, Anna P. Gonchar, Ivan A. Blokhin, Iskander I. Abdullin, Irina N. Kieva</i> Comparison of multiparametric and biparametric magnetic resonance imaging protocols for prostate cancer diagnosis by radiologists with different experience	455
<i>Diliara R. Akhmadullina, Rodion N. Konovalov, Yulia A. Shpilyukova, Ekaterina Yu. Fedotova</i> Structural gray matter changes in primary progressive aphasia variants	467
<i>Yuliya F. Shumskaya, Dina A. Akhmedzyanova, Marina G. Mnatsakanyan, Ksenia Yu. Kolosova, Olga V. Tashchyan, Marta V. Yurazh, Roman V. Reshetnikov</i> Delphi method to determine a list of questionnaire-assessed parameters in the follow-up of patients with inflammatory bowel disease	481
<i>Natalya V. Denisova, Mikhail A. Gurko, Inna P. Kolinko, Alexey A. Ansheles, Vladimir B. Sergienko</i> Virtual platform for computer simulation of radionuclide imaging in nuclear cardiology: Comparison with clinical data	492

SYSTEMATICAL REVIEWS AND META-ANALYSES

<i>Marina O. Gulya, Konstantin V. Zavadovsky</i> 99mTc-MIBI washout rate as a marker of myocardial mitochondrial dysfunction: A systematic review and meta-analysis	509
<i>Aleksandr V. Kapishnikov, Evgeniy N. Surovcev</i> Magnetic resonance imaging for the differential diagnosis of primary extra-axial brain tumors: a review of radiomic studies	529

REVIEWS

<i>Maria V. Reinberg, Konstantin Yu. Slashchuk, Alexey A. Trukhin, Karina I. Avramova, Marina S. Sheremeta</i> Preparation for radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer: a modern perspective (a review)	543
<i>Yuriy A. Vasilev, Olga V. Omelyanskaya, Anastasia A. Nasibullina, Denis V. Leonov, Julia V. Bulgakova, Dina A. Akhmedzyanova, Yuliya F. Shumskaya, Roman V. Reshetnikov</i> Anthropomorphic breast phantoms for radiology imaging: a review	569

TECHNICAL REPORTS

<i>Viktoria V. Zinchenko, Kirill M. Arzamasov, Elena I. Kremneva, Anton V. Vladzimirskyy, Yuriy A. Vasilev</i> Technological defects in software based on artificial intelligence	593
--	-----

CASE REPORTS

<i>Natalia G. Poteshkina, Elena A. Kovalevskaya, Valentin E. Sinitsyn, Elena A. Mershina, Daria A. Filatova, Galina B. Selivanova, Yavilika R. Shashkina</i> Difficulties in myocarditis diagnosis: a case report	605
<i>Sofia F. Ageeva, Daria A. Filatova, Elena A. Mershina, Valentin E. Sinitsyn</i> "Rice bodies" symptoms on magnetic resonance imaging of the shoulder in a patient with rheumatoid arthritis	616
<i>Tairkhan B. Dautov, Bauyrzhan B. Kaliyev, Bibissara T. Yerekesh</i> Left ventricular noncompaction with ventricular aneurysm in a 6-year-old patient	625
<i>Dina A. Akhmedzyanova, Olga K. Yutsevich, Roman V. Reshetnikov, Olga V. Tashchyan, Sergey S. Piragov, Maria P. Mazurova, Nadezhda N. Volchenko, Aziz K. Kamalov, Yuliya F. Shumskaya, Marina G. Mnatsakanyan</i> Tissue sampling and histopathological limitations in esophageal cancer	633
<i>Tamara S. Nefedova, Yuliya F. Shumskaya, Marta V. Yurazh, Alexandr S. Panferov, Pavel V. Senchikhin, Alexei E. Grabarnik, Igor O. Shchekoturov, Marina G. Mnatsakanyan</i> Difficulty in the differential diagnosis of peritoneal carcinomatosis and tuberculosis in a young female patient with ascites: a case report	643

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

Сравнение мультипараметрического и бипараметрического протоколов магнитно-резонансной томографии для выявления рака предстательной железы рентгенологами с различным опытом

Ю.А. Васильев¹, О.В. Омелянская¹, А.В. Владимирский¹, П.Б. Гележе^{1,2},
Р.В. Решетников¹, А.П. Гончар¹, И.А. Блохин¹, И.И. Абдуллин¹, И.Н. Києва³

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

² Акционерное общество «Европейский Медицинский Центр», Москва, Российская Федерация;

³ Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Проведение магнитно-резонансной томографии позволяет выявить клинически значимый рак предстательной железы, диагностировать экстракапсулярную экстензию, стадировать онкологический процесс. Протокол сканирования, включающий только T2-взвешенные и диффузионно-взвешенные изображения, представляет собой жизнеспособную альтернативу мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при условии сохранения высокой диагностической точности теста. В недавних исследованиях диагностическая точность бипараметрической и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в выявлении рака предстательной железы продемонстрировала незначительные различия.

Цель — сравнение диагностической точности бипараметрической и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии для выявления клинически значимого рака предстательной железы по системе PI-RADS v2.1 с использованием мультифокальной биопсии под контролем магнитно-резонансной томографии в качестве золотого стандарта.

Материалы и методы. Данное исследование является ретроспективным. Мы изначально обработали записи историй болезни 126 пациентов. Критериями включения в исследование были наличие мультипараметрической магнитно-резонансной томографии по стандарту PI-RADS 2.1, клинической информации об уровнях свободного и связанного простатспецифического антигена крови, мультифокальной биопсии предстательной железы при соблюдении временного интервала между магнитно-резонансной томографией и биопсией не более 14 дней. Три исследователя (врачи-рентгенологи с опытом работы менее 2 лет, от 2 до 5 лет, более 5 лет соответственно) независимо друг от друга оценивали бипараметрическую магнитно-резонансную томографию предстательной железы на предмет наличия патологических очагов. Спустя 2 недели исследователи оценивали датасет мультипараметрической магнитно-резонансной томографии предстательной железы. Каждый выявленный очаг, начиная с категории PI-RADS 3, сопоставлялся с результатом мультифокальной фьюжн-биопсии. Результат биопсии представлялся в виде суммы значений по шкале Gleason, при этом к клинически значимым данным биопсии относилась сумма Gleason 7 и выше. Опухолевыми очагами по данным магнитно-резонансной томографии считались находки, соответствующие критериям PI-RADS 4 и 5.

Результаты. Наилучшие показатели чувствительности и специфичности выявления очагов на магнитно-резонансной томографии предстательной железы — 62,5 и 74,6% соответственно. Наивысшая достигнутая диагностическая точность составила 70,1%. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография обладает более высокими показателями специфичности выявления очагов предстательной железы при интерпретации рентгенологами с опытом работы менее 2 лет и более 5 лет.

Заключение. Как бипараметрическая, так и мультипараметрическая магнитно-резонансная томография предстательной железы продемонстрировала неоптимальные показатели диагностической точности. Имеется тенденция к улучшению чувствительности и специфичности метода с увеличением опыта работы рентгенолога. Бипараметрические протоколы сканирования предстательной железы имеют безусловное экономическое преимущество перед мультипараметрическими за счёт отсутствия расходов на контрастное вещество и расходные материалы и значительного снижения времени загрузки МР-сканера, однако их использование может привести к снижению диагностической точности метода.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; МРТ; рак предстательной железы, PI-RADS.

Как цитировать:

Васильев Ю.А., Омелянская О.В., Владимирский А.В., Гележе П.Б., Решетников Р.В., Гончар А.П., Блохин И.А., Абдуллин И.И., Києва И.Н. Сравнение мультипараметрического и бипараметрического протоколов магнитно-резонансной томографии для выявления рака предстательной железы рентгенологами с различным опытом // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 455–466. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

Рукопись получена: 15.04.2023

Рукопись одобрена: 15.06.2023

Опубликована online: 05.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

Comparison of multiparametric and biparametric magnetic resonance imaging protocols for prostate cancer diagnosis by radiologists with different experience

Yuriy A. Vasilev¹, Olga V. Omelyanskaya¹, Anton V. Vladzimirskyy¹, Pavel B. Gelezhe^{1,2}, Roman V. Reshetnikov¹, Anna P. Gonchar¹, Ivan A. Blokhin¹, Iskander I. Abdullin¹, Irina N. Kieva³

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

² Joint stock company "European Medical Center", Moscow, Russian Federation;

³ Speransky Children's Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Magnetic resonance imaging can detect clinically significant prostate cancer and diagnose extracapsular extension and cancer stage. A scanning protocol that includes only T2-weighted and diffusion-weighted images represents a viable alternative to multiparametric magnetic resonance imaging provided that the high diagnostic accuracy of the test is maintained. In recent studies, biparametric and multiparametric magnetic resonance imaging demonstrated slight differences in the diagnostic accuracy in detecting prostate cancer.

AIM: To compare the diagnostic accuracy of biparametric and multiparametric magnetic resonance imaging for the detection of clinically significant prostate cancer using PI-RADS v2.1 with magnetic resonance imaging-guided multifocal biopsy as the gold standard.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective study initially processed the medical records of 126 patients. The inclusion criteria were as follows: presence of PI-RADS 2.1 multiparametric magnetic resonance imaging, clinical information on free and bound prostate-specific antigen blood levels, a multifocal prostate biopsy performed, and a time interval between magnetic resonance imaging and biopsy of no more than 14 days. Three investigators (radiologists with <2, 2–5, and >5 years of experience) independently evaluated biparametric magnetic resonance imaging of the prostate for the presence of pathological foci. After 2 weeks, the researchers evaluated the multiparametric magnetic resonance imaging dataset of the prostate. Each lesion detected, starting from PI-RADS category 3, was compared with the result of a multifocal fusion biopsy. The biopsy result was presented as a sum of Gleason scores, and a Gleason score of ≥ 7 was considered clinically relevant. According to magnetic resonance imaging data, findings meeting PI-RADS criteria 4 and 5 were considered tumor foci.

RESULTS: The best values of sensitivity and specificity of foci detection on magnetic resonance imaging of the prostate gland were 62.5% and 74.6%, respectively. The highest diagnostic accuracy achieved was 70.1%. Magnetic resonance imaging had higher specificity rates for detecting prostatic foci when interpreted by radiologists with 2 years and >5 years of experience.

CONCLUSION: Both biparametric and multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate demonstrated suboptimal diagnostic accuracy. The sensitivity and specificity of the method tended to improve with increasing experience of the radiologist. Biparametric protocols of prostate scanning have a definite economic advantage over multiparametric protocols because of the absence of contrast agents and consumables and a significant decrease in magnetic resonance scanner loading time; however, their use can lead to a decrease in the diagnostic accuracy of the method.

Keywords: magnetic resonance imaging; MRI; prostate cancer; PI-RADS.

To cite this article:

Vasilev YuA, Omelyanskaya OV, Vladzimirskyy AV, Gelezhe PB, Reshetnikov RV, Gonchar AP, Blokhin IA, Abdullin II, Kieva IN. Comparison of multiparametric and biparametric magnetic resonance imaging protocols for prostate cancer diagnosis by radiologists with different experience. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):455–466. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

Received: 15.04.2023

Accepted: 15.06.2023

Published online: 05.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

比较具有不同经验的放射科医生检测前列腺癌的多参数和双参数磁共振成像协议

Yuriy A. Vasilev¹, Olga V. Omelyanskaya¹, Anton V. Vladzimirskyy¹, Pavel B. Gelezhe^{1,2}, Roman V. Reshetnikov¹, Anna P. Gonchar¹, Ivan A. Blokhin¹, Iskander I. Abdullin¹, Irina N. Kieva³

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

² Joint stock company "European Medical Center", Moscow, Russian Federation;

³ Speransky Children's Hospital, Moscow, Russian Federation

简评

论证。磁共振成像（MRI）允许发现有临床意义的前列腺癌、诊断囊外扩展并对癌症发展进行分期。如果扫描协议仅包括T2加权和弥散加权图像，只要检查的诊断准确度保持较高水平，其就能很好地替代多参数磁共振成像。在最近的研究中，双参数（bpMRI）和多参数（mpMRI）磁共振成像在检测前列腺癌方面的诊断准确度差别不大。

该研究的目的是比较bpMRI和mpMRI在检测有临床意义的前列腺癌方面的诊断准确度。比较是根据PI-RADS v2.1系统进行的，以MRI引导下的多点活检为金标准。

材料和方法。本研究是一项回顾性研究。我们初步处理了126名患者的病史。纳入标准为：（1）符合PI-RADS 2.1标准的mpMRI；（2）血液中游离和结合前列腺特异性抗原水平的临床信息；（3）前列腺多点活检。磁共振成像与活检之间的时间间隔不超过14天。研究由三名放射科医生进行。医生的工作经验分别为2年以下、2至5年和5年以上。这些医生（研究人员）独立评估前列腺bpMRI是否存在病灶。2周后，研究人员（这些医生）对前列腺mpMRI数据集进行了评估。从PI-RADS 3类别开始，将发现的每个病灶与多点融合活检结果进行了比较。活检结果显示为Gleason评分值的总和。Gleason评分7分或更高被认为是有临床意义的活检结果。磁共振成像显示的肿瘤灶被认为是符合PI-RADS标准4和5的结果。

结果。前列腺磁共振成像检测病灶的最佳灵敏度和特异度分别为62.5%和74.6%。诊断准确率最高达到70.1%。由工作经验少于2年和多于5年的放射科医生进行mpMRI解读时，前列腺病灶检测的特异度更高。

结论。前列腺的bpMRI和mpMRI都显示出不理想的诊断准确度。随着放射科医生经验的增加，该方法的灵敏度和特异度有提高的趋势。与多参数协议相比，双参数前列腺扫描协议具有明显的经济优势。这种优势是不需要造影剂和消耗品的费用，并大大减少磁共振扫描仪的装载时间。不过，使用这种方法可能会降低诊断准确度。

关键词：磁共振成像；MRI；前列腺癌；PI-RADS。

引用本文：

Vasilev YuA, Omelyanskaya OV, Vladzimirskyy AV, Gelezhe PB, Reshetnikov RV, Gonchar AP, Blokhin IA, Abdullin II, Kieva IN. 比较具有不同经验的放射科医生检测前列腺癌的多参数和双参数磁共振成像协议. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):455-466. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

收到: 15.04.2023

接受: 15.06.2023

发布日期: 05.09.2023

论 证

多参数磁共振成像 (mpMRI), 包括T2加权成像 (T2-WI)、弥散加权成像 (DWI) 和动态对比增强 (DCE), 在前列腺特异性抗原水平升高患者的临床治疗中发挥着重要作用。

磁共振成像可检测临床意义重大的前列腺癌, 诊断囊外扩展, 并对肿瘤过程进行分期。为规范磁共振成像数据采集、图像解读, 美国放射学会 (American College of Radiology, ACR)、欧洲泌尿生殖放射学会 (European Symposium on Urogenital Radiology, ESUR) 于2019年发布了前列腺影像报告和数据库系统 (Reporting and Data System, PI-RADS) 2.1版 (v2.1) [1]。

自2020年起, 欧洲和美国的泌尿外科指南推荐对未经活检的疑似前列腺癌男性进行多参数磁共振成像 (mpMRI) 检查 [2, 3]。O.Rouvière等人的临床研究数据 [3] 显示了, 在前列腺特异性抗原浓度升高时进行多参数磁共振成像可避免对27%的男性进行不必要的活检。由于大多数男性终生都要接受前列腺特异性抗原检测, 因此应用这些建议会导致前列腺磁共振成像的需求大幅增加。

动态对比增强在确定PI-RADS分级方面的作用相对较小, 因为它仅用于对局部性外周区的PI-RADS第3类和第4类病灶的鉴别诊断。此外, 在肾功能衰竭患者中使用动态对比增强会带来肾源性系统性纤维化的风险。因此, 人们对不使用动态对比增强的前列腺磁共振成像简略方案或双参数磁共振成像 (bpMRI) 越来越感兴趣 [4-6]。

只包T2加权成像和弥散加权成像在内的扫描方案是多参数磁共振成像的可行替代方案, 只要该检查的诊断准确率仍然很高 [7]。在最近的研究中, 双参数磁共振成像和多参数磁共振成像在检测前列腺癌方面的诊断准确性差别不大 [6]。建立双参数磁共振成像方案的成功尝试表明了, 其亮度不均性、分辨率和非线性与多参数磁共振成像相当 [8]。

鉴于人们对双参数磁共振成像的兴趣与日俱增, PI-RADS指导委员会发表了一份共识声明, 呼吁“在就双参数磁共振成像作为初始诊断检查提出循证建议之前, 应先获得更好的数据” [9]。

该研究的目的是以靶向磁共振成像/经直肠超声融合活检 (点数) 为金标准, 比较双参数磁共振成像和多参数磁共振成像在根据PI-RADS v2.1检测有临床意义的前列腺癌方面的诊断准确性。

该研究的目标是确定多参数磁共振成像和双参数磁共振成像在诊断有临床意义 (PI-RADS第4类及以上) 的前列腺癌方面的灵敏度和特异性, 比较不同经验的放射科医生在分析多参数磁共振成像和双参数磁共振成像时的灵敏度和特异性, 并评估不同经验的医生在分析多参数磁共振成像和双参数磁共振成像时的一致性。

材 料 和 方 法

研 究 设 计

本研究是一项观察性单中心回顾性随机研究。

纳 排 标 准

纳入标准: 提供根据PI-RADS 2.1标准进行的多参数磁共振成像结果、血清中游离和结合前列腺特异性抗原水平的临床信息; 进行靶向磁共振成像/经直肠超声融合活检, 同时遵守磁共振成像和活检之间的时间间隔不超过14天。

未纳入标准: 具有技术伪影或前列腺磁共振成像不符合PI-RADS 2.1标准; 无一种或多种临床标记物; 多参数磁共振成像和活检之间的时间间隔较长。

排除标准: 有明显的多参数磁共振成像伪影, 无法对研究进行充分评估, 以及活检结果无法提供信息。

根据所给出的标准, 具有2年以下和5年以上工作经验的放射科医生从样本中排除了19名患者, 具有2至5年工作经验的放射科医生排除了23名患者。

进 行 研 究 的 条 件

接受前列腺磁共振成像和多灶性融合活检的患者是在European Medical Center私立医疗机构选择的。

研 究 期 限

研究选取了2022年1月1日至2022年6月1日期间的电子病历记录。

医 疗 干 预 措 施 的 描 述

作者一共分析了126名患者的病历。前列腺多参数磁共振成像是在Siemens Aera 1.5 T 4G断层扫描仪 (德国) 上使用体线圈进行的。扫描方案包括以下一组脉冲序列 (表1)。经过上传和匿名处理后, 从多参数磁共振成像中剔除了带有动态对比增强的图像系列, 然后形成了双参数磁共振成像 双参数磁共振成像检查数据集。三名研究人员 (具有2年以下、2至5年和5年以上经验的放射科医生) 独立评估了前列腺多参数磁共振成像是否存在病灶。根据PI-RADS v2.1, 将检测到的病灶划分为第1至第5类 (对外周区病灶根据弥散加权成像数据分析, 对过渡区病灶根据T2加权成像数据分析)。此外, 还确定了整个腺体的PI-RADS类别。参考方法是基于靶向磁共振成像/经直肠超声融合活检的前列腺组织病理学检查。

两周后, 研究人员对前列腺多参数磁共振成像数据集进行了评估, 其中包括动态对比增强系列。在进行磁共振成像解读时, 研究人员无法获得活检结果。根据PI-RADS 2.1 [1], 早期对比增强信息可以可靠地区分外周区的PI-RADS第3类和第4类病灶。

研 究 的 主 要 成 果

根据双参数磁共振成像或多参数磁共振成像检测到的前列腺巢与组织病理学检查结果的对应关系。

记录成果的方法

作者根据PI-RADS 2.1分段将检测到的病灶信息输入一览表,并提出了其定位。中心区和纤维肌基质不在评估范围内。

从PI-RADS第3类开始,每个确定的病灶都与靶向磁共振成像/经直肠超声融合活检结果相匹配。在融合活检中,医生会获取前列腺的超声图像;这包括将超声图像叠加到先前存储的前列腺磁共振成像图像上(通常是轴向的T2加权成像)。融合后会生成前列腺的三维重建图,并在重建的模型上锁定和追踪活检部位。

活检结果显示为Gleason值的总和[10], Gleason 7及以上被认为是有临床意义的活检结果。根据磁共振成像标准,符合PI-RADS第4类和第5类的结果被视为肿瘤灶。

伦理审查

研究已获得European Medical Center当地伦理委员会的同意(2023年4月24日第1次会议记录)。

统计分析

作者对专家处理的每个数据集分别计算了诊断效率指标,包括约登指数(Youden index)。专家之间结果的一致性以百分比和Fleiss's kappa进行评估。

计算是在R 4.1.3¹环境下使用irr²和dplyr³软件包进行的。

表1. 前列腺多参数磁共振成像方案

脉冲序列	切片方向	TE/TR, ms	FOV, mm	像素尺寸, mm	切片厚度/重叠, mm	大约扫描时间, min
T2加权涡轮自旋回波	矢状	120/3800	250×250	1×1	3/0.3	2:26
T2加权涡轮自旋回波	轴向	110/3938	180×180	0.45×0.6	2.5/0	3:33
单次激发平面回波扩散加权成像	轴向	87/2425	160×160	1.25×1.32	3/0.3	6:50
T2加权涡轮自旋回波	冠状	110/2500	160×160	0.38×0.42	2.5/0	4:50
带动态对比增强的T1加权成像, 时间分辨率为15s	轴向	2.3/4.6	250×250	0.9×1	3/0	5:46
对比增强之后的T1加权成像	轴向	1.3/2.3	400×350	1.6×1.7	4/0	0:21

¹ The R Project for Statistical Computing. 访问方式: <https://www.r-project.org/>。

² irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement. 访问方式: <https://cran.r-project.org/web/packages/irr/index.html>。

³ dplyr: A grammar of data manipulation. 访问方式: <https://github.com/tidyverse/dplyr>。

结果

研究对象(参与者)

所分析的患者数据集总数为: 具有2年以下和5年以上工作经验的放射科医生分析了107个病历, 具有2至5年工作经验的放射科医生分析了103个。

主要研究成果

双参数磁共振成像检测前列腺病灶的最佳灵敏度和特异性分别为70.0%和67.2%。多参数磁共振成像检测前列腺病灶的最佳灵敏度和特异性分别为62.5%和74.6%。

没有发现不良现象。

表2给出具有不同工作经验的放射科医生检测到的前列腺肿瘤灶数量。表3给出专家在评估双参数磁共振成像时的诊断准确度数据, 表4给出专家在评估多参数磁共振成像时的诊断准确度数据。表5(单位分数)和表6(Fleiss's kappa)给出专家之间结果的一致性。

讨论

主要研究成果概述

我们研究的主要结论是前列腺磁共振成像的诊断效率较低。因此, 病灶检测的灵敏度和特异性值分别不超过62.5%和74.6%, 最高诊断准确率为70.1%。所获

得的参数不允许将磁共振成像视为一种早期诊断方法,首先是因为其灵敏度值太低(图1)。

从我们的研究中可以得出的第二个结论表明,在由工作经验少于2年(双参数磁共振成像为77.6%和70.2%)和工作经验多于5年(双参数磁共振成像为74.6%和67.2%)的放射科医生进行判读时,由于特异性的提高,多参数磁共振成像的诊断效率也会提高。

对主要研究成果的讨论

获得的结果与世界科学文献发表的结果极为接近。例如,在J.Wallström等人的研究[6]中,通过多参数磁共振成像发现了一个额外的肿瘤病例(84例对83例)。在C.K.Kuhl等人的回顾性研究[7]中,多参数磁共振成像使329例肿瘤中多发现10例。在J.P.Zawadeh等人的前瞻性研究[11]中,双参数磁共振成像检测到116例癌症,多参数磁共振成像检测到117例。元分析也不例外。因此,在Z.Kang[12]和

X.K.Niu[13]领导的研究报告中,双参数磁共振成像和多参数磁共振成像检测前列腺癌的诊断准确度相似。

我们的数据与经典的PROMIS研究结果相矛盾[14],根据该研究,磁共振成像的灵敏度高(93%),但特异性低(41%)。不过,在本研究中,PI-RADS第3类病灶被视为阳性磁共振成像结果。具有临床意义的前列腺癌的组织学标准也有所不同:Gleason评分为3+4的病灶不包括在内。我们的样本中正常病例和病理病例分布异常可能是磁共振成像诊断准确度不佳的原因之一。

多参数磁共振成像的一个关键区别在于扫描方案中使用了动态对比增强。在我们的研究中,我们发现使用动态对比增强提高了工作经验少于2年和多于5年的医生检测前列腺病灶的特异性(见表2和表3,图2)。在评估多参数磁共振成像数据集时,具有2至5年经验的放射科医生的特异性反而下降了。

表2. 不同经验的放射科医生检测到的前列腺病灶的绝对数和相对数, n (%)

工作经验, 年数	方案	真阳性	真阴性	假阳性	假阴性
<2	bpMRI	19 (17.8)	47 (43.9)	20 (18.7)	21 (19.6)
	mpMRI	19 (17.8)	52 (48.6)	15 (14.0)	21 (19.6)
2至5	bpMRI	31 (29.8)	23 (22.1)	42 (40.4)	8 (7.7)
	mpMRI	32 (30.8)	19 (18.3)	46 (44.2)	7 (6.7)
>5	bpMRI	28 (26.2)	45 (42.1)	22 (20.6)	12 (11.2)
	mpMRI	25 (23.4)	50 (46.7)	17 (15.9)	15 (14.0)

注: bpMRI/mpMRI是双参数/多参数磁共振成像。

表3. 具有不同经验的放射科医生根据PI-RADS 2.1通过双参数磁共振成像检测前列腺病灶的诊断标准比较

工作经验, 年数	灵敏度	特异性	准确度	预后价值		约登指数
				阳性	阴性	
<2	47.5 (31.5 - 63.9)	70.2 (57.7 - 80.7)	61.7 (51.8 - 70.9)	48.7 (36.8 - 60.8)	69.1 (61.6 - 75.8)	0.177
2至5	79.5 (63.5 - 90.7)	35.4 (23.9 - 48.2)	51.9 (41.9 - 61.8)	42.5 (36.7 - 48.4)	74.2 (58.8 - 85.3)	0.149
>5	70.0 (53.5 - 83.4)	67.2 (54.6 - 78.2)	68.2 (58.5 - 76.9)	56.0 (46.1 - 65.5)	79.0 (69.4 - 86.1)	0.372

注: 数据以中位数 (Me) 和95%置信区间 (95% CI) 表示。

表4. 具有不同经验的放射科医生根据PI-RADS 2.1通过多参数磁共振成像检测前列腺病灶的诊断标准比较

工作经验, 年数	灵敏度	特异性	准确度	预后价值		约登指数
				阳性	阴性	
<2	47.5 (31.5 - 63.9)	77.6 (65.8 - 86.9)	66.4 (56.6 - 75.2)	37.4 (28.2 - 47.3)	55.9 (42.2 - 68.8)	0.251
2至5	82.1 (66.5 - 92.5)	28.2 (18.6 - 41.8)	49.0 (39.1 - 59.0)	41.0 (35.9 - 46.3)	73.1 (55.7 - 85.4)	0.113
>5	62.5 (45.8 - 77.3)	74.6 (62.5 - 84.5)	70.1 (60.5 - 78.6)	59.5 (47.8 - 70.3)	76.9 (68.6 - 83.6)	0.371

注: 数据以中位数 (Me) 和95%置信区间 (95% CI) 表示。

表5. 专家之间结果的一致性 (单位分数)

方案 工作经验	bpMRI, <2年	mpMRI, <2年	bpMRI, >5年	mpMRI, >5年	bpMRI, 2至5年	mpMRI, 2至5年
bpMRI, <2年	1	0.798	0.558	0.673	0.413	0.356
mpMRI, <2年		1	0.654	0.817	0.356	0.298
bpMRI, >5年			1	0.808	0.442	0.452
mpMRI, >5年				1	0.413	0.357
bpMRI, 2至5年					1	0.904
mpMRI, 2至5年						1

注: bpMRI/mpMRI是双参数/多参数磁共振成像。

表6. 专家间结果的一致性 (Fleiss's kappa)

方案 工作经验	bpMRI, <2年	mpMRI, <2年	bpMRI, >5年	mpMRI, >5年	bpMRI, 2至5年	mpMRI, 2至5年
bpMRI, <2年	1	0.669	0.318	0.482	0.195	0.136
mpMRI, <2年		1	0.446	0.693	0.129	0.087
bpMRI, >5年			1	0.699	0.206	0.229
mpMRI, >5年				1	0.194	0.165
bpMRI, 2至5年					1	0.846
mpMRI, 2至5年						1

注: bpMRI/mpMRI是双参数/多参数磁共振成像。

传统上, 在前列腺多参数磁共振成像中使用动态对比增强的缺点包括数据采集时间增加, 这不仅包括造影剂的注射过程, 还包括准备过程, 包括为病人进行导管插入。重要的一点是, 使用动态对比增强进行检查分析所需的时间增加, 对软件的要求也提升。不过, 使用动态对比增强后, 诊断准确度略有提高(工作经验少于2年的放射科医生的诊断准确度为66.4%对

61.7%, 工作经验多于5年的放射科医生的诊断准确度为70.1%对68.2%)。

支持双参数磁共振成像的另一个理由是对钆基造影剂长期安全性的担忧。例如, 有研究表明, 少量的钆会在大脑和其他组织中持续存在。虽然在临床实践中还没有证明现代大环造影剂对肾功能正常的患者有不良影响, 但就安全性而言, 可以说

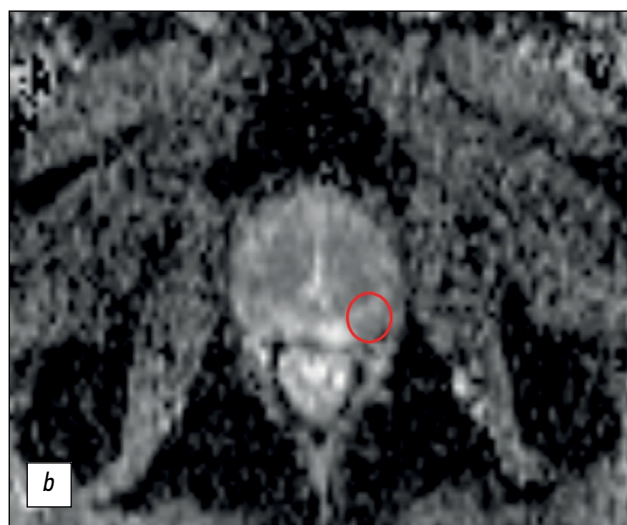


图1. 双参数磁共振成像的假阳性结果示例: a——轴向的T2加权成像: 在前列腺中部左叶外周区的外侧后段, 发现一个与扩散受限区相对应的信号减弱灶; b——测得的扩散系数图。医生将该病灶定性为PI-RADS第5类。多灶活检显示了, 前列腺组织没有肿瘤生长的迹象。

只有在造影剂能增加显著诊断价值时才应使用磁共振成像造影剂[15], 我们的研究就证明了这一点。

如前所述, 在多参数磁共振成像中使用动态对比增强的目的是对前列腺外周区的PI-RADS第3和第4类病灶进行鉴别诊断。根据Epstein标准, 临床意义不大的癌症的Gleason评分总和 ≤ 6 , 有器官界限(TNM分期 $< T3$), 体积 $< 0.5\text{cm}^3$, 应在解剖标本上确定[16]。PI-RADS v2.1[1]也采用了相同的定义。识别临床意义不大的肿瘤是为了对其进行积极的监测。

在我们的研究中, 与上述研究[6, 7]不同的是, 使用动态对比增强检测前列腺肿瘤的假阳性病例数量有所减少。因此, 检测的阳性预测值提高了。J. P. Zawaideh等人的研究也得出了类似的结果[11]。

如果检测到PI-RADS第3类及以上的结节, 进行动态对比增强不会改变前列腺活检的计划。鉴于经直肠活检是一种侵入性手术, 有感染并发症的风险, 且需要住院治疗, 因此应考虑到这一事实[17]。

研究的局限性

然而, 应该认识到, 我们的研究存在严重的局限性。首先, 回顾性研究设计只选择多灶性活检患者。因此, 我们样本中的正态和病理分布并不符合正态分布。其次, 虽然有两周的洗脱期, 但放射科医生对

双参数磁共振成像和多参数磁共振成像数据集的顺序审查并不能排除偏见。第三, 由于参与研究的放射科医生人数较少, 我们无法就他们评估的一致性得出明确结论。

工作经验较少(少于2年)和工作经验较多(超过5年)的专家之间的一致性程度适中, 这一点不容忽视。有关这一问题的文献数据各不相同: 例如, E. D. Campi等人[18]发现了放射科医生的经验对两种方案的诊断质量没有显著影响, 但M. Gatti等人的研究[19]表明了, 经验不足的放射科医生评估双参数磁共振成像的准确度较低。

结论

无论采用哪种扫描方案, 前列腺磁共振成像的诊断效果都不理想。虽然与多参数方案相比, 双参数前列腺扫描方案由于无需造影剂和耗材成本, 且大大缩短磁共振成像扫描仪的装载时间, 因此具有明显的经济优势, 但使用双参数扫描方案可能会导致方法的诊断准确性下降。

随着放射科医生经验的增加, 该方法的灵敏度和特异性都有提高的趋势, 这表明根据PI-RADS进行前列腺磁共振成像解读规则培训的重要性。

为了确认双参数磁共振成像在前列腺癌早期诊断中的作用, 还需要进行前瞻性研究。

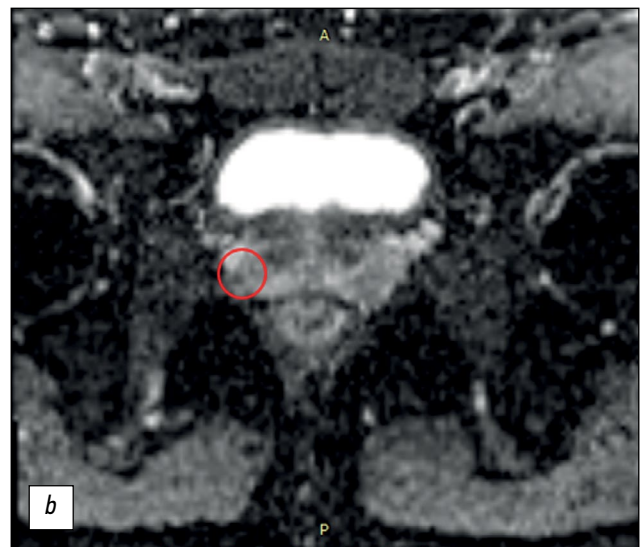
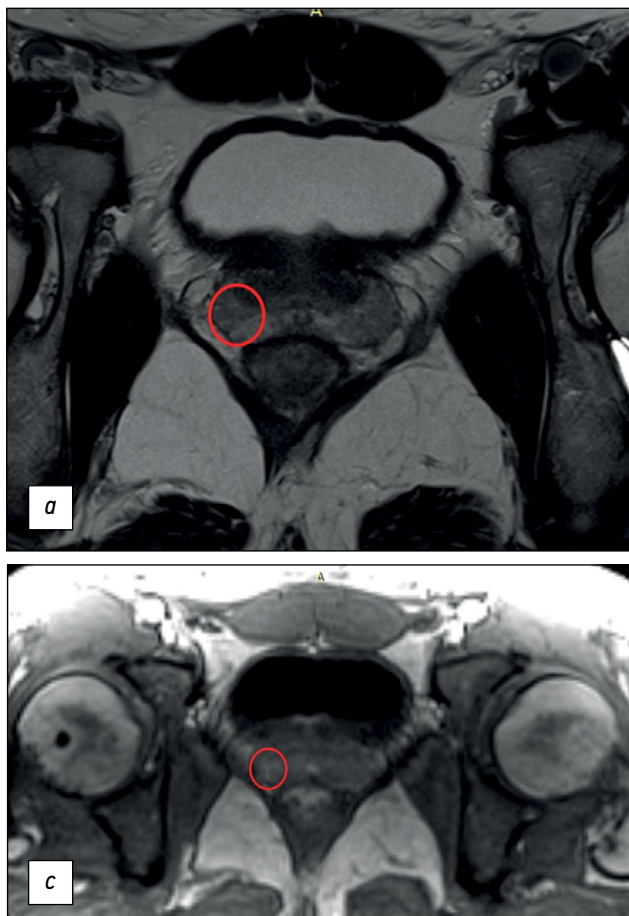


图2。 使用动态对比增强的PI-RADS类别升级示例: *a*——轴向的T2加权成像: 在前列腺中部右叶外周区的外侧后段, 发现一个与扩散受限区相对应的信号减弱灶; *b*——测量的扩散系数图: 医生通过双参数磁共振成像将该病灶定性为PI-RADS第3类, 但在动态对比增强(*c*)时, 该病灶显示出早期对比增强, 因此可将其被视为PI-RADS第4类。

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was prepared by a group of authors as a part of the research and development effort titled “Scientific evidence for using radiomics-guided medical imaging to diagnose cancer”, No. 123031400009-1”, (USIS No. 123031500005-2) in accordance with the Order No. 1196 dated December 21, 2022 “On approval of state assignments funded by means of allocations from the budget of the city of Moscow to the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Health Care Department, for 2023 and the planned period of 2024 and 2025” issued by the Moscow Health Care Department.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Turkbey B., Rosenkrantz A.B., Haider M.A., et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 Update of prostate imaging reporting and data system version 2 // *Eur Urol.* 2019. Vol. 76, N 3. P. 340–351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033
2. Bjurlin M.A., Carroll P.R., Eggen S., et al. Update of the standard operating procedure on the use of multiparametric magnetic resonance imaging for the diagnosis, staging and management of prostate cancer // *J Urol.* 2020. Vol. 203, N 4. P. 706–712. doi: 10.1097/JU.0000000000000617
3. Rouvière O., Puech P., Renard-Penna R., et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): A prospective, multicentre, paired diagnostic study // *Lancet Oncology.* 2019. Vol. 20, N 1. P. 100–109. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2
4. Boesen L., Thomsen F.B., Nørgaard N., et al. A predictive model based on biparametric magnetic resonance imaging and clinical parameters for improved risk assessment and selection of biopsy-naïve men for prostate biopsies // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019. Vol. 22, N 4. P. 609–616. doi: 10.1038/s41391-019-0149-y
5. Tamada T., Kido A., Yamamoto A., et al. Comparison of biparametric and multiparametric MRI for clinically significant prostate cancer detection with PI-RADS Version 2.1 // *J Magnetic Resonance Imaging.* 2021. Vol. 53, N 1. P. 283–291. doi: 10.1002/jmri.27283
6. Wallström J., Geterud K., Kohestani K., et al. Bi- or multiparametric MRI in a sequential screening program for prostate cancer with PSA followed by MRI? Results from the Göteborg prostate cancer screening 2 trial // *Eur Radiol.* 2021. Vol. 31, N 11. P. 8692–8702. doi: 10.1007/s00330-021-07907-9
7. Kuhl C.K., Bruhn R., Krämer N., et al. Abbreviated biparametric prostate MR imaging in men with elevated prostate-specific antigen // *Radiology.* 2017. Vol. 285, N 2. P. 493–505. doi: 10.1148/radiol.2017170129
8. Абуладзе Л.П., Семенов Д.С., Панина О.Ю., Васильев Ю.А. Оптимизированный протокол бипараметрической магнитно-резонансной томографии для диагностики рака предстательной железы // *Digital Diagnostics.* 2022. Т. 3, № 3. С. 166–177. doi: 10.17816/DD108484
9. Schoots I.G., Barentsz J.O., Bittencourt L.K., et al. PI-RADS committee position on MRI without contrast medium in biopsy-naïve men with suspected prostate cancer: Narrative review // *Am J Roentgenol.* 2021. Vol. 216, N 1. P. 3–19. doi: 10.2214/AJR.20.24268
10. Gleason D.F. Classification of prostatic carcinomas // *Cancer Chemother Rep.* 1966. Vol. 50, N 3. P. 125–128.
11. Zawaideh J.P., Sala E., Shaida N., et al. Diagnostic accuracy of biparametric versus multiparametric prostate MRI: Assessment of contrast benefit in clinical practice // *Eur Radiol.* 2020. Vol. 30, N 7. P. 4039–4049. doi: 10.1007/s00330-020-06782-0
12. Kang Z., Min X., Weinreb J., et al. Abbreviated biparametric versus standard multiparametric MRI for diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis // *Am J Roentgenol.* 2019. Vol. 212, N 2. P. 357–365. doi: 10.2214/AJR.18.20103
13. Niu X.K., Chen X.H., Chen Z.F., et al. Diagnostic performance of biparametric MRI for detection of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis // *Am J Roentgenol.* 2018. Vol. 211, N 2. P. 369–378. doi: 10.2214/AJR.17.18946
14. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C., et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study // *Lancet.* 2017. Vol. 389, N 10071. P. 815–822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
15. McDonald R.J., Levine D., Weinreb J., et al. Gadolinium retention: A research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA workshop on gadolinium chelates // *Radiology.* 2018. Vol. 289, N 2. P. 517–534. doi: 10.1148/radiol.2018181151
16. Ploussard G., Epstein J.I., Montironi R., et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer // *Eur Urol.* 2011. Vol. 60, N 2. P. 291–303. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.006
17. Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H.U., et al. Systematic review of complications of prostate biopsy // *Eur Urol.* 2013. Vol. 64, N 6. P. 876–892. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.049
18. Campli E.D., Pizzi D.A., Seccia B., et al. Diagnostic accuracy of biparametric vs multiparametric MRI in clinically significant prostate cancer: Comparison between readers with different experience // *Eur J Radiol.* 2018. N 101. P. 17–23. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.01.028
19. Gatti M., Faletti R., Callaris G., et al. Prostate cancer detection with biparametric magnetic resonance imaging (bpMRI) by readers with different experience: Performance and comparison with multiparametric (mpMRI) // *Abdominal Radiol (New York).* 2019. Vol. 44, N 5. P. 1883–1893. doi: 10.1007/s00261-019-01934-3

REFERENCES

1. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 Update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol*. 2019;76(3):340–351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.0331
2. Bjurlin MA, Carroll PR, Eggener S, et al. Update of the standard operating procedure on the use of multiparametric magnetic resonance imaging for the diagnosis, staging and management of prostate cancer. *J Urol*. 2020;203(4):706–712. doi: 10.1097/JU.0000000000000617
3. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): A prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncology*. 2019;20(1):100–109. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2
4. Boesen L, Thomsen FB, Nørgaard N, et al. A predictive model based on biparametric magnetic resonance imaging and clinical parameters for improved risk assessment and selection of biopsy-naïve men for prostate biopsies. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(4):609–616. doi: 10.1038/s41391-019-0149-y
5. Tamada T, Kido A, Yamamoto A, et al. Comparison of biparametric and multiparametric MRI for clinically significant prostate cancer detection with PI-RADS Version 2.1. *J Magnetic Resonance Imaging*. 2021;53(1):283–291. doi: 10.1002/jmri.27283
6. Wallström J, Geterud K, Kohestani K, et al. Bi- or multiparametric MRI in a sequential screening program for prostate cancer with PSA followed by MRI? Results from the Göteborg prostate cancer screening 2 trial. *Eur Radiol*. 2021;31(11):8692–8702. doi: 10.1007/s00330-021-07907-9
7. Kuhl CK, Bruhn R, Krämer N, et al. Abbreviated biparametric prostate MR imaging in men with elevated prostate-specific antigen. *Radiology*. 2017;285(2):493–505. doi: 10.1148/radiol.2017170129
8. Abuladze LR, Semenov DS, Panina OV, Vasil AA. Optimized protocol of biparametric magnetic resonance imaging for prostate. *Digital Diagnostics*. 2022;3(3):166–177. doi: 10.17816/DD108484
9. Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, et al. PI-RADS committee position on MRI without contrast medium in biopsy-naïve men with suspected prostate cancer: Narrative review. *Am J Roentgenol*. 2021;216(1):3–19. doi: 10.2214/AJR.20.24268
10. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):125–128.
11. Zawaideh JP, Sala E, Shaida N, et al. Diagnostic accuracy of biparametric versus multiparametric prostate MRI: Assessment of contrast benefit in clinical practice. *Eur Radiol*. 2020;30(7):4039–4049. doi: 10.1007/s00330-020-06782-0
12. Kang Z, Min X, Weinreb J, et al. Abbreviated biparametric versus standard multiparametric MRI for diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol*. 2019;212(2):357–365. doi: 10.2214/AJR.18.20103
13. Niu XK, Chen XH, Chen ZF, et al. Diagnostic performance of biparametric MRI for detection of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol*. 2018;211(2):369–378. doi: 10.2214/AJR.17.18946
14. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815–822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
15. McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, et al. Gadolinium retention: A research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA workshop on gadolinium chelates. *Radiology*. 2018;289(2):517–534. doi: 10.1148/radiol.2018181151
16. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;60(2):291–303. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.006
17. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(6):876–892. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.049
18. Campli ED, Pizzi DA, Seccia B, et al. Diagnostic accuracy of biparametric vs multiparametric MRI in clinically significant prostate cancer: Comparison between readers with different experience. *Eur J Radiol*. 2018;(101):17–23. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.01.028
19. Gatti M, Faletti R, Calleri G, et al. Prostate cancer detection with biparametric magnetic resonance imaging (bpMRI) by readers with different experience: Performance and comparison with multiparametric (mpMRI). *Abdominal Radiol (New York)*. 2019;44(5):1883–1893. doi: 10.1007/s00261-019-01934-3

AUTHORS' INFO

* Pavel B. Gelezhe;

address: 24/1 Petrovka street, 127051 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-1072-2202;
eLibrary SPIN: 4841-3234;
e-mail: gelezhe.pavel@gmail.com

Yuriy A. Vasilev, MD, Cand. Sci. (Med);

ORCID: 0000-0002-0208-5218;
eLibrary SPIN: 4458-5608;
e-mail: npcmr@zdrav.mos.ru

ОБ АВТОРАХ

* Гележе Павел Борисович;

адрес: Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1;
ORCID: 0000-0003-1072-2202;
eLibrary SPIN: 4841-3234;
e-mail: gelezhe.pavel@gmail.com

Васильев Юрий Александрович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-0208-5218;
eLibrary SPIN: 4458-5608;
e-mail: npcmr@zdrav.mos.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Olga V. Omelyanskaya;

ORCID: 0000-0002-0245-4431;

eLibrary SPIN: 8948-6152;

e-mail: o.omelyanskaya@npcmr.ru

Anton V. Vladzimirskyy, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;

ORCID: 0000-0002-2990-7736;

eLibrary SPIN: 3602-7120;

e-mail: npcmr@zdrav.mos.ru

Roman V. Reshetnikov;

ORCID: 0000-0002-9661-0254;

eLibrary SPIN: 8592-0558;

e-mail: reshetnikov@fbb.msu.ru

Anna P. Gonchar;

ORCID: 0000-0001-5161-6540;

eLibrary SPIN: 3513-9531;

e-mail: a.gonchar@npcmr.ru

Ivan A. Blokhin;

ORCID: 0000-0002-2681-9378;

eLibrary SPIN: 3306-1387;

e-mail: i.blokhin@npcmr.ru

Iskander I. Abdullin;

ORCID: 0000-0003-1138-0822;

eLibrary SPIN: 6560-5219;

e-mail: iabdullin@emcmos.ru

Irina N. Kievа;

ORCID: 0000-0002-4060-5966;

eLibrary SPIN: 2279-9141;

e-mail: kieva.irina@gmail.com

Омелянская Ольга Васильевна;

ORCID: 0000-0002-0245-4431;

eLibrary SPIN: 8948-6152;

e-mail: o.omelyanskaya@npcmr.ru

Владзимирский Антон Вячеславович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-2990-7736;

eLibrary SPIN: 3602-7120;

e-mail: npcmr@zdrav.mos.ru

Решетников Роман Владимирович;

ORCID: 0000-0002-9661-0254;

eLibrary SPIN: 8592-0558;

e-mail: reshetnikov@fbb.msu.ru

Гончар Анна Павловна;

ORCID: 0000-0001-5161-6540;

eLibrary SPIN: 3513-9531;

e-mail: a.gonchar@npcmr.ru

Блохин Иван Андреевич;

ORCID: 0000-0002-2681-9378;

eLibrary SPIN: 3306-1387;

e-mail: i.blokhin@npcmr.ru

Абдуллин Искандер Ильфакович;

ORCID: 0000-0003-1138-0822;

eLibrary SPIN: 6560-5219;

e-mail: iabdullin@emcmos.ru

Киева Ирина Николаевна;

ORCID: 0000-0002-4060-5966;

eLibrary SPIN: 2279-9141;

e-mail: kieva.irina@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

Структурные изменения серого вещества при вариантах первичной прогрессирующей афазии

Д.Р. Ахмадуллина, Р.Н. Коновалов, Ю.А. Шпилюкова, Е.Ю. Федотова

Научный центр неврологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Первичная прогрессирующая афазия — редкое нейродегенеративное заболевание, гетерогенность которого значительно усложняет его диагностику. Воксель-ориентированная морфометрия позволяет объективно оценить поражение серого вещества головного мозга и определить паттерны атрофии, характерные для каждого из вариантов заболевания, что может улучшить его диагностику, а также использоваться в изучении патогенеза.

Цель — выявить паттерны атрофии при каждом из вариантов первичной прогрессирующей афазии в сравнении с контрольной группой.

Материалы и методы. В основную группу были включены пациенты с диагнозом одного из вариантов первичной прогрессирующей афазии, установленных в соответствии с действующими диагностическими критериями. Группу контроля составили здоровые добровольцы без неврологических проявлений и структурных изменений головного мозга. Всем участникам проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга с последующей постобработкой изображений и проведением воксель-ориентированной морфометрии со сравнением объема серого вещества между каждым из вариантов заболевания и контрольной группой. Исследование проводилось с поправкой на пол, возраст и интракраниальный объем участников.

Результаты. В исследование были включены 25 пациентов с аграмматическим, 11 — с семантическим и 9 — с логопеническим вариантами первичной прогрессирующей афазии, а также 20 здоровых добровольцев. Воксель-ориентированная морфометрия показала, что для каждого варианта характерен свой паттерн атрофии с преимущественным вовлечением лобной и островковой долей при аграмматическом, височной доли и гиппокампа — при семантическом и более диффузным лобно-височным паттерном — при логопеническом вариантах.

Заключение. В ходе исследования были выявлены паттерны атрофии головного мозга, характерные для каждого из вариантов первичной прогрессирующей афазии. В основном, полученные результаты соответствуют клиническим проявлениям заболевания. При этом отдельные находки (отсутствие атрофии задней перисильвиевой области, а также поражение моторной коры при логопеническом варианте; поражение орбитофронтальной коры и мозжечка при аграмматическом варианте; поражение премоторной коры, прецентральной и нижней лобной извилины при семантическом варианте) не соотносятся с привычным представлением о патогенезе первичной прогрессирующей афазии и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: первичная прогрессирующая афазия; воксель-ориентированная морфометрия; лобно-височная деменция; болезнь Альцгеймера.

Как цитировать:

Ахмадуллина Д.Р., Коновалов Р.Н., Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю. Структурные изменения серого вещества при вариантах первичной прогрессирующей афазии // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 467–480. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

Structural gray matter changes in primary progressive aphasia variants

Diliara R. Akhmadullina, Rodion N. Konovalov, Yulia A. Shpilyukova, Ekaterina Yu. Fedotova

Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Primary progressive aphasia is a rare neurodegenerative disease with high clinical, genetic, and pathomorphological heterogeneity that greatly complicates its diagnosis. Voxel-based morphometry can be used to objectively assess structural gray matter changes and determine atrophy patterns in variants of primary progressive aphasia, which can improve the diagnosis and our understanding of its pathogenesis.

AIMS: This study aimed to evaluate the patterns of atrophy in each of the primary progressive aphasia variants in comparison with the control group.

MATERIALS AND METHODS: Patients diagnosed with one of the primary progressive aphasia variants, established in accordance with the current diagnostic criteria, were included in the main group. The control group consisted of healthy volunteers without any neurological symptoms or structural brain changes. All participants underwent brain magnetic resonance imaging. The obtained images were processed and used for voxel-based morphometry, which was performed by comparing the gray matter volume between each of the primary progressive aphasia variants and the control group. The study was adjusted for the sex, age, and intracranial volume of the participants.

RESULTS: The study enrolled 25 patients with nonfluent, 11 with semantic, and 9 with logopenic variants of primary progressive aphasia, as well as 20 healthy volunteers. Voxel-based morphometry showed a specific atrophy pattern in each of the variants of primary progressive aphasia, with predominant involvement of the frontal and insular lobes in nonfluent, temporal lobe and hippocampus in semantic, and a more diffuse frontotemporal pattern in logopenic variants.

CONCLUSIONS: The study revealed gray matter atrophy patterns specific to each variant of primary progressive aphasia. The obtained results mainly correspond to the clinical presentations of the disease. Moreover, some findings (e.g., absence of the posterior perisylvian atrophy and reduced motor cortex volume in the logopenic variant, atrophy of the orbitofrontal cortex and cerebellum in the nonfluent variant, and premotor cortex, precentral, and inferior frontal gyrus degeneration in the semantic variant) do not correlate with the usual understanding of primary progressive aphasia pathogenesis and require further study.

Keywords: primary progressive aphasia; voxel-based morphometry; frontotemporal dementia; Alzheimer's disease.

To cite this article:

Akhmadullina DR, Konovalov RN, Shpilyukova YuA, Fedotova EYu. Structural gray matter changes in primary progressive aphasia variants. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):467–480. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

Received: 27.07.2023

Accepted: 22.08.2023

Published online: 14.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

原发性进行性失语症变体的灰质结构变化

Diliara R. Akhmadullina, Rodion N. Konovalov, Yulia A. Shpilyukova, Ekaterina Yu. Fedotova

Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

简评

论证。原发性进行性失语症是一种罕见的神经退行性疾病。它的异质性使诊断变得非常复杂。基于体素的形态测量法可对大脑灰质病变进行客观评估，并确定每种疾病变异的萎缩模式特征。这可以改善诊断，也可被用于发病机制的研究。

该研究的目的是确定原发性进行性失语症各变体与对照组相比的萎缩模式。

材料与方法。被诊断为原发性进行性失语症变体之一的患者被纳入主研究组。诊断是根据现行诊断标准确定的。对照组由无神经系统表现和脑结构变化的健康志愿者组成。我们对所有参与者都进行了脑部磁共振成像，随后进行了图像后处理和基于体素的形态测量。对每种疾病变体与对照组的灰质体积进行了比较。研究人员考虑到参与者的性别、年龄和颅内容积。

结果。研究对象包括25名非流利型原发性进行性失语的患者、11名语义型原发性进行性失语的患者和9名少词型原发性进行性失语的患者，以及20名健康志愿者。基于体素的形态测量显示了，每种变体都有不同的萎缩模式。在非流利型原发性进行性失语症中，额叶和岛叶主要受累。在语义型原发性进行性失语症中，颞叶和海马主要受累。少词型原发性进行性失语症的特点是额颞叶模式更加弥漫。

结论。在研究过程中，我们发现了原发性进行性失语症各变体特有的脑萎缩模式。基本上，这些结果与疾病的临床表现相符。但是有些研究结果（少词型没有后外侧裂部位萎缩和有运动皮层病变；非流利型有眶额皮质和小脑病变；语义型有运动前皮层、中央前回和额下回病变）与原发性进行性失语症发病机制的通常观点不符，需要进一步研究。

关键词：原发性进行性失语症；基于体素的形态计量学；额颞叶痴呆；阿尔茨海默病。

引用本文：

Akhmadullina DR, Konovalov RN, Shpilyukova YuA, Fedotova EYu. 原发性进行性失语症变体的灰质结构变化. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):467–480. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

收到: 27.07.2023

接受: 22.08.2023

发布日期: 14.09.2023

论证

原发性进行性失语症是一种神经退行性疾病，其特征是早期和稳定的进行性语言障碍，没有或很少有其他认知、运动和/或行为障碍。原发性进行性失语症属于早发性痴呆（65岁之前），虽然发病率相对较低，但却是一个重要的社会经济问题。根据发展中失语症的特征，该病可分为三种临床变异型：非流利型原发性进行性失语、语义型原发性进行性失语和少词型原发性进行性失语。

其中非流利型原发性进行性失语和语义型原发性进行性失语这两种变体更常见于额颞叶痴呆，而第三种变体，即少词型原发性进行性失语，属于非典型阿尔茨海默病。然而，这种划分只是假设的，因为在每种原发性进行性失语症变体中都可以观察到不同的病理形态和遗传变异，从而导致该病的临床表现多种多样，并使其诊断复杂化。

除神经系统检查外，神经系统影像学检查是唯一获准用于鉴别诊断原发性进行性失语变异型的方法。早期的研究帮助确定了每种变异型的特定病变区域，这反映在2011年更新的诊断标准中[1]：

- 非流利型原发性进行性失语的主要表现为左侧额叶后部萎缩（尤其是额下回、运动前皮质、辅助运动区）和岛叶；
- 语义型原发性进行性失语的特征是左颞叶前下部萎缩；
- 少词型原发性进行性失语的特征是左半球后部外侧裂周区和/或顶叶发生病变。

后来进行的一项荟萃分析证实了，每种原发性进行性失语症变体都存在特定的神经变性模式，但揭示了更广泛的病变，例如，语义型原发性进行性失语影响颞叶内侧；非流利型原发性进行性失语影响中央前回、颞上回和颞中回；少词型原发性进行性失语影响后扣带皮层[2]。关于原发性进行性失语症影响灰质的研究数量较少，这是局限性之一。例如，上述荟萃分析只包括20篇论文，共涉及317名患者（169名语义型原发性进行性失语患者、90名非流利型原发性进行性失语患者和58名少词型原发性进行性失语患者）。此外，许多被纳入的研究都是使用较早的诊断标准进行的，这就对研究结果的相关性提出质疑，尤其是对于非流利型原发性进行性失语和少词型原发性进行性失语的病例来说。近年来较大规模的研究表明，因原发性进行性失语导致的灰质病变可能比以前认为的更为常见，但所发现的萎缩模式往往不一致[3, 4]。此外，由于语言特征不同，不同人群中原发性进行性失语症变体的临床表现也可能不同，而这又可能伴随着灰质退化的差异[5]。同时，唯一关于评估俄罗斯人群中原发性进行性失语症大脑结构变化的研究只包括非

流利型原发性进行性失语患者，而在撰写本文时，还没有关于语义型原发性进行性失语和少词型原发性进行性失语的研究[6]。

与此同时，神经成像技术越来越多地被用于原发性进行性失语患者的诊断、检查和动态随访。例如，基于结构性磁共振成像数据的机器学习方法既可用于原发性进行性失语症或额颞叶痴呆变异的鉴别诊断，也可作为神经退行性痴呆的广泛鉴别诊断的一部分。此外，神经成像还可被用于监测开发中疗法的治疗效果[3, 7, 8]。所有这些都进一步强调了此类研究的现实意义。

目的

本研究旨在描述俄罗斯人群中每种原发性进行性失语症变体的萎缩模式，并将获得的数据与以前的研究进行比较。

方法

研究设计

本研究是一项实验性、单中心、横向的研究。

纳排标准

根据纳入和未纳入标准将参与者纳入研究。

主要组（原发性进行性失语症组）的纳入标准：年龄大于18岁；根据现行诊断标准[1]，确诊为原发性进行性失语症变体之一。

对照组的纳入标准：18岁以上；无神经症状。

未纳入标准：存在磁共振成像禁忌症；存在脑部结构性病灶变化。

执行条件

该研究在莫斯科神经学科学中心进行。

研究持续时间

研究参与者在2022年至2023年期间招募。

医疗干预措施描述

在原发性进行性失语症组中，使用了改良版Addenbrooke认知功能评估量表以评估认知障碍；使用了神经精神问卷以评估情绪行为障碍；使用了额颞叶痴呆症严重程度评定量表以评估疾病严重程度。

所有研究参与者在3T磁感应强度的Magnetom Verio或Magnetom Prisma断层扫描仪上以3D-T1 MPR模式接受了脑部磁共振成像检查。

磁共振成像图像被用于基于体素形态学分析。

后处理和统计分析使用基于Matlab R2019b (Mathworks, 美国)的SPM12软件包 (Institute of Neurology, 英国) 进行。后处理包括：

- 将图像归一化为单一的立体定向蒙特利尔神经学研究所空间（蒙特利尔神经研究所的三维人脑坐标系）；

- 使用DARTEL算法将图像分割为灰质、白质和脑脊液；
- 使用各向同性高斯核（半高全宽为8mm）进一步平滑获得的图像。

对基于体素形态学分析结果的评估包括对每个原发性进行性失语症变体与对照组进行分组分析。采用双样本t检验法对研究组之间的灰质容量进行体素比较。使用为各组分别创建的灰质掩膜对灰质进行专门分析。研究参与者的年龄和性别被用作协变量。研究根据颅内容积进行了调整，颅内容积以灰质、白质和脑脊液容积的总和来衡量。最小体积 ≥ 100 个体素的集群被纳入分析。集群中单个体素的纳入阈值设定为 $p < 0.05$ ，并对预期误发现率进行了校正。

使用bspmview软件[9]实现了VBM结果的可视化、统计分析数据的输出和坐标定位。

伦理审查

该研究获得了神经病学科学中心伦理委员会的批准（2022年12月21日第11-7/22号协议）。

统计分析

使用IBM SPSS Statistics 26.0软件包（IBM，美国）进行了统计数据处理。使用Fisher精确检验分析了名义变量和定序变量之间的差异，使用Kruskal-Wallis检验和Bonferroni校正分析了定量变量之间的差异。

结果

研究对象（参与者）

45名原发性进行性失语症患者和30名对照组参与者被纳入该研究。在45名患者中，25人患有非流利型原发性进行性失语，11人患有语义型原发性进行性失语，9人患有少词型原发性进行性失语。表1给出研究组的主要特征。非流利型原发性进行性失语、语义型原发性进行性失语和少词型原发性进行性失语组的中位年龄分别为64岁、67岁和65岁。在非流利型原发性进行性失语和语义型原发性进行性失语组中，女性患者居多，而在少词型原发性进行性失语组中，男性患者居多。病程从6个月到108个月不等，非流利型原发性进行性失语组的病程更长。病情严重程度从非常轻微到严重不等，以轻中度到中度病例为主。虽然病程较短，但认知和情绪行为障碍最严重的是语义型原发性进行性失语组。

虽然存在这些差异，但各个原发性进行性失语症变体之间在性别、年龄、病程或认知障碍的严重程度方面并无统计学意义上的显著差异。

与对照组比较发现，参与者的性别分布没有差异，同时对照组在统计学意义上明显比非流利型原发性进行性失语和语义型原发性进行性失语组的患者年轻。

研究的主要成果

基于体素形态学分析显示了，与对照组相比，每种原发性进行性失语症变体都存在萎缩区（图1）。在所有病例中，萎缩过程都是不对称的，以左半球为主。

非流利型原发性进行性失语组：萎缩过程的“核心”位于左侧额下回和中央前回（表2）。此外，两半球的辅助运动区、运动前皮质、眶额皮层和岛叶也发生了明显变化。只有左半球的颞叶受到影响，且仅限于其外侧区域，主要是颞中回和颞下回，并向颞顶叶交界处和顶叶下部过渡。此外，皮层下结构也出现萎缩：左侧尾状核、丘脑和壳儿以及小脑。

语义型原发性进行性失语组：萎缩主要集中在左侧颞叶，包括其极点、下外侧和内侧区域，以及左侧海马体和岛叶（表3）。单个病变区域出现在左额叶，包括眶额皮层、内侧前额叶皮层和运动前皮层，以及中央前回和额下回。总体而言，除了左侧尾状核的一个萎缩区域外，这些变化比非流利型原发性进行性失语更为局部，而且没有超出额颞岛区域。在右半球也发现了类似但范围较小的萎缩区域。

少词型原发性进行性失语组：灰质体积减少最严重的部位也在左颞叶，但主要涉及颞中回和颞下回的后部，其次是颞极。此外，它还延伸到了海马旁回、海马体和杏仁核（表4）。在左额叶的各个部分中，萎缩程度最严重的是中央前回、前扣带皮层、眶额皮层和内侧前额叶皮层。在这种原发性进行性失语症变体中，除额颞区外，萎缩过程还扩散到岛叶、左顶叶和枕叶、小脑和左尾状核。

讨论

研究主要成果的综述

在研究过程中，我们确定了受每种原发性进行性失语症变体影响的灰质区域。检测到的萎缩模式与文献数据基本一致，但也发现了一些特殊之处。

对研究主要成果的讨论

对非流利型原发性进行性失语患者来说，灰质病变预计包括额下回、中央前回、运动前皮层、辅助运动区和前岛叶，这些区域的萎缩在患有非流利型原发性进行性失语的情况下已被多次描述，并与该变体特异性言语障碍密切相关[10]。因此，以前非流利型原发性进行性失语患者额下回灰质体积的减少与失语症和语法缺失症的总体严重程度有关，左侧岛叶与流利性言语障碍的严重程度有关，辅助运动区和运动前皮层的萎缩与言语失用、发音速度和非语言运动使用有关[11-14]。此外，中央前回的退化还可能与伴有非流利型原发性进行性失语的运动神经元疾病有关，在我们的样本中，16%的非流利型原发性进行性失语患者患有这种疾病。

除额叶外，萎缩还扩展到左侧颞叶的外侧部分。虽然这种病变在患有非流利型原发性进行性

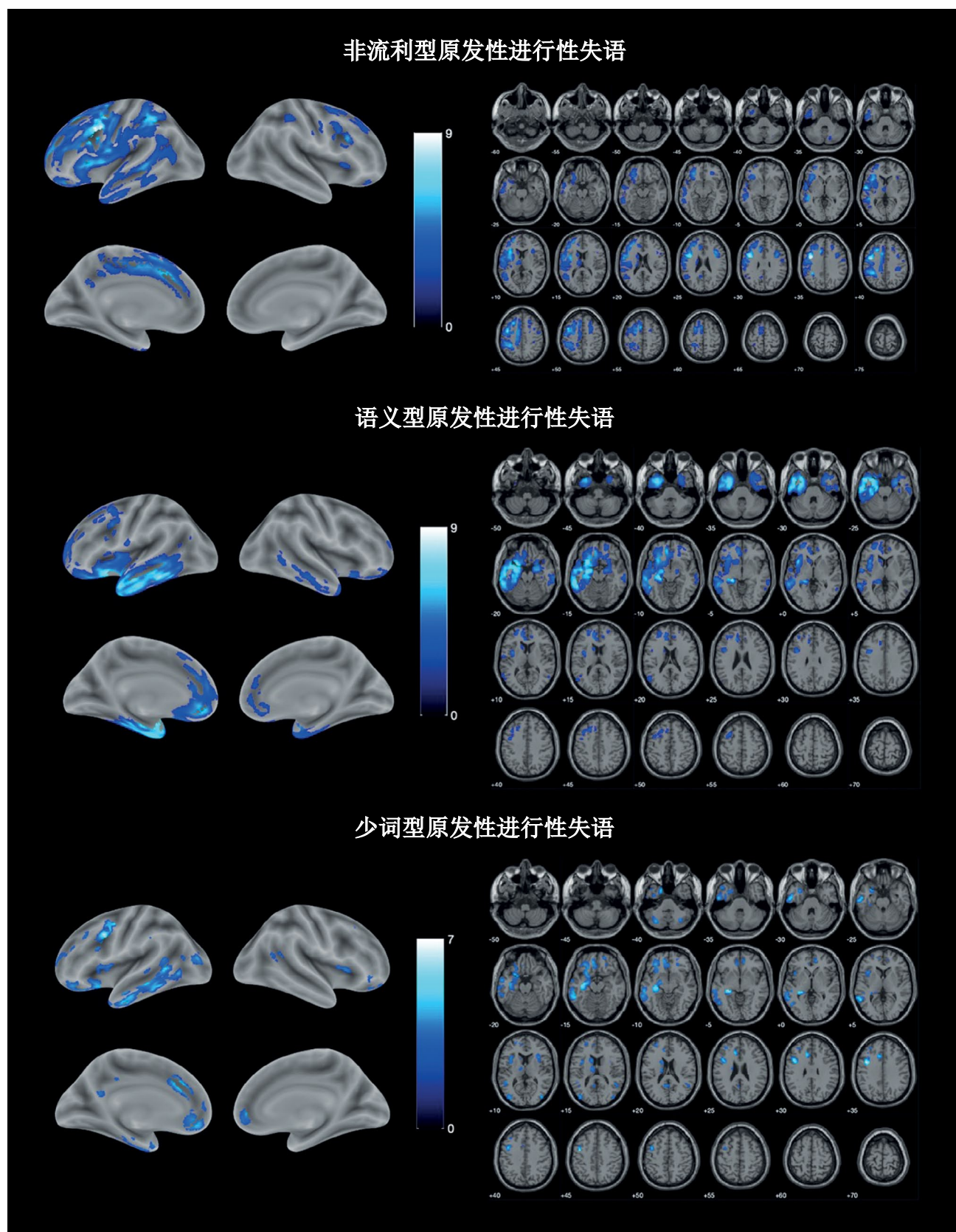


图1。与对照组相比，原发性进行性失语症变异型患者灰质体积减少的区域定位。色标代表T值。

表1. 研究组的临床特征

指标	非流利型原发性进行性失语 (n=25)	语义型原发性进行性失语 (n=11)	少词型原发性进行性失语 (n=9)	对照组 (n=30)
性别, 男/女 (%)	9/16 (36%; 64%)	5/6 (45%; 55%)	6/3 (67%; 33%)	10/20 (33%; 67%)
年龄, 岁	64 [57; 67]*	67 [63, 5; 68, 5]†	65 [56; 67]	56 [51; 59]*, †
病程, 月	48 [36; 60]	36 [16; 48]	36 [23; 48]	-
ACE-R, 总分/100	68 [36; 80]	38 [26; 50]	53 [37; 75]	-
神经精神问卷, 分数/144	8 [1; 14]*	18 [11, 5; 20, 5]*	15 [4; 33, 5]	-

注: 数据单位为Me[Q1; Q3]; ACE-R——改良版Addenbrooke认知功能评估量表; *, †——组间差异具有统计学意义(p<0.05)。

表2. 与对照组相比, 非流利型原发性进行性失语组中的患者灰质体积减少的区域

脑区	体积, 体素	蒙特利尔神经学研究所峰坐标 x, y, z
前额回、额下回、辅助运动区、岛叶、额上回和中回、眶额皮层、扣带回皮质、顶叶下部、角回和眶上回、颞叶外侧、壳儿、尾状核, S	37644	-40, 4, 34
		-42, -2, 42
		-57, -4, 4
		39, 18, 26
额下回的岛盖部和三角部, D	2264	38, 6, 27
		36, 4, 40
尾状核、丘脑, S	1065	-16, -16, 22
		-14, -12, 10
眶额皮层, D	180	-10, 10, 16
小脑Crus I, D	101	24, 38, -9
楔前叶, S	105	18, -72, -36
中央后回, D	314	-10, -57, 27
		33, -34, 38
岛叶, D	191	36, -26, 39
		34, 20, 10
中央前回, D	257	52, -6, 45
		57, -6, 33

注: S——在左侧, D——在右侧。

失语的情况下被认为是不太“典型”的, 但在大多数调查这种变异型结构变化的研究中都发现了这种病变。这可能反映神经退行性过程随着时间的推移而不断发展, 以及对一些个别单词和命名的理解出现障碍[2, 15, 16]。

尤其值得注意的是, 我们发现了双侧眶额皮层萎缩, 这在非流利型原发性进行性失语中极为罕见, 而且通常与情感和行为障碍的发展有关。在我们的样本中, 绝大多数患者都出现了轻度至中度的行为障碍, 这或许可以解释这一发现。此外, 以前也曾在与GRN基因突变相关的原发性进行性失语症患者中发现过眶额皮层萎缩, 但仅出现在无法分类的原发性进行性失语症病例中, 其临床表现不符合任何一种疾病变异的定义[17]。在我们的样本中, 有2名非流利型原发性进行性失

语患者的GRN基因被证实发生了突变, 但他们的临床表现是这种变异的典型表现, 因此我们无法将发现的萎缩与该组患者的遗传特征联系起来。总之, 这一发现需要在我们地区的更大样本中进行进一步研究。

在皮层下区域中, 非流利型原发性进行性失语患者的左丘脑、壳儿和尾状核萎缩了。近年来, 越来越多的研究注意到在患有额颞叶痴呆症变异型, 尤其是遗传型额颞叶痴呆症的情况下存在丘脑萎缩, 但这种变化更多是额颞叶痴呆症行为变异型的特征, 而非非流利型原发性进行性失语的特征, 后者的丘脑萎缩更多是局部性的, 并非在所有病例中都发生[2, 16 - 19]。以前的一些个别研究也描述了壳儿和尾状核的萎缩, 但在更大规模的研究中却没有发

表3. 与对照组相比, 语义型原发性进行性失语组中的患者灰质体积减少的区域

脑区	体积, 体素	蒙特利尔神经学研究所 峰坐标 x, y, z
海马体、颞叶外侧和内侧部分、颞极、岛叶、前扣带回皮层、眶额皮层、尾状核, S, 和眶额皮层, D	36682	-24, -30, -4 -52, -46, -15 -56, -39, -16 24, -6, -21
海马、颞叶极、颞下回、眶额皮层, D	6563	39, 10, -33 24, 9, -21
颞上回的中间部分, S	344	-57, -6, 4 -28, 10, 54
运动前皮层、中央前回中段、额下回岛盖部, S	1809	-40, 3, 32 -24, 6, 38
颞中回后部, S	253	-51, -68, 16 -44, -57, 15
内侧前额叶皮层, S	125	-9, 22, 48
颞中回和颞下回的后部, D	104	56, -62, 9 58, -54, -3

注: S——在左侧, D——在右侧。

表4. 与对照组相比, 少词型原发性进行性失语组中的患者灰质体积减少的区域

脑区	体积, 体素	蒙特利尔神经学研究所 峰坐标 x, y, z
中央前回, S	1304	-40, 6, 34 -42, 0, 45 -36, 3, 52 -26, -30, -3
海马体、杏仁核、颞下回、颞中回、眶额皮层, S	8136	-36, -16, -15 -27, -24, -9
前扣带回皮层, S	501	-12, 26, 27 -10, 44, -14
前扣带回皮层, S; 内侧前额叶皮层, S和D	1130	14, 45, -2 -9, 38, -6
小脑Crus II, S	325	-32, -70, -39 -38, -60, -42
枕中回, S	328	-40, 82, 14
尾状核, S	325	-14, -10, 20
岛叶和额下回, S	537	-14, 16, 8 -38, 4, 15
颞极, S	218	-45, -15, -36
颞中回后部, D	166	46, -48, 15 -30, 51, 21
嘴外侧前额皮层, S	389	-21, 56, 10 -33, 42, 24
眶额皮层, D	110	20, 52, -14
小脑Crus I, D	145	32, -66, -39
尾状核, S	201	-14, 6, 18
楔前叶, S	170	-8, -54, 18
岛叶, D	211	33, 18, 12 34, 9, 14

注: S——在左侧, D——在右侧。

现[4, 10, 13]。总体而言, 虽然有新证据表明丘脑和基底核因与额顶区的联系而参与言语的发音和语音功能, 但这些结构的病变在多大程度上参与原发性进行性失语症言语障碍的发生仍没有明确的答案[20]。

此外, 小脑萎缩也不是非流利型原发性进行性失语的典型症状。在额颞叶痴呆症中, 该区域的萎缩首先在C9orf72基因突变的遗传变异中被描述, 但其更多的特征是双侧相对对称的萎缩, 除小脑外, 通常还延伸到顶枕区, 而我们的研究中没有发现这种情况。另一个可能的解释是小脑在提供言语功能方面的作用。例如, 以前的研究表明, 小脑半球的第七叶(我们的研究发现了该叶的萎缩)在口语表达过程中参与提供反馈, 其重要性在大脑语言区域逐渐紊乱的情况下会增加[20]。

总体而言, 语义型原发性进行性失语的萎缩模式与文献数据相合。在两个大脑半球的颞极观察到灰质体积的最明显减少, 其中以左侧为主。左侧颞极是存储、处理和检索言语语义信息的语义枢纽。颞极萎缩是语义型原发性进行性失语的一个主要特征, 它与该变异型出现命名性失语和对单个词的意义理解受损有关[21]。我们在该研究中发现, 海马体、颞叶内侧和下叶的非对称性萎缩也是语义型原发性进行性失语的主要特征之一, 并且在这一变异型中被多次描述过。有趣的是, 与阿尔茨海默病不同, 语义型原发性进行性失语的特征是海马体前部萎缩, 这也与患者语义缺失的严重程度相关[22]。颞叶下部(尤其是纺锤形回)受累与语义型原发性进行性失语中的情感行为障碍和面孔失认症有关, 而颞上回和颞中回的外侧部分受累则与命名性失语、单词理解障碍和阅读障碍的严重程度有关[21, 23]。前扣带回、内侧前额叶皮层、眶额皮层、小核和尾状核体积减少是语义型原发性进行性失语晚期的特征, 与病理过程逐渐从左颞极向密切相关区域扩散有关[24, 25]。这些区域的病变与患者社交活动受损有关; 但迄今为止, 这方面的研究数量还很少[26]。在语义型原发性进行性失语中, 左侧额下回、运动前皮层和中央前回的萎缩并不那么典型, 而我们已经发现了这种萎缩。这些变化可能与该病临床表现的逐渐发展和言语运动成分障碍的出现有关[16]。

在少词型原发性进行性失语中, 检测到的灰质体积减少具有最弥漫的特征, 有许多相对较小的退化灶。在我们的样本中, 左侧颞叶和额叶的萎缩区域最为明显。少词型原发性进行性失语患者通常会出现颞中回和颞下回体积减少的情况, 这与特定的语言障碍(命名性失语和长句重复障碍)有关, 其发生是由于短期语音记忆功能受损[27]。海马体和杏仁核的非对称性萎缩也是少词型原发性进行性失语的特征, 很可能是阿尔茨海默氏症潜在变性的一部分。这也可能是萎

缩向顶叶、枕叶和小脑等后部区域扩散的原因。

左侧颞极、额下回、岛叶和外侧前额叶皮层的体积减少也曾在少词型原发性进行性失语中出现过, 通常发生在晚期。显然, 这反映病理过程向其他言语区域的扩散, 并与临床表现中出现的其他原发性进行性失语症变体更具特征性的症状(如对一些个别单词的理解能力受损)相关[16]。

中央前回、眶额皮层和内侧额叶的萎缩即使在原发性进行性失语症的对数开放变异型晚期也不太明显。如上所述, 眶额皮层的损伤可能与情绪行为障碍有关。前扣带皮质的体积减少在阿尔茨海默病中被多次描述, 可能反映患者非语言认知障碍的发展。最令人感兴趣的是前中央回的明显退化, 因为虽然以前也描述过这种变化, 但它们通常不是最重要的萎缩区域之一, 而且只在长期随访中出现[3]。在检查时, 少词型原发性进行性失语组患者没有运动皮层病变的临床表现, 很可能该区域的萎缩是继发性的, 在疾病的发病机制中没有发挥主要作用。

与预期相反, 在少词型原发性进行性失语组中没有发现下顶叶、眶上回和角回以及颞上回后部的变性, 而这些部位被认为是这种变异的最主要病理特征, 并被纳入诊断标准。这一事实, 以及我们在少词型原发性进行性失语组中发现的更为弥漫的局灶性萎缩特征, 可能是由于样本相对较少及其病理形态异质性造成的。虽然阿尔茨海默氏症在少词型原发性进行性失语中占主导地位, 占有病例的85%-100%[28, 29], 但在我们的样本中, 只有三分之一的患者证实了阿尔茨海默氏症。以前的研究表明, 原发性进行性失语症的萎缩模式会因潜在的病理形态学过程而有所不同, 这可能会影响我们的研究结果[30]。同时, 我们的研究表明, 少词型原发性进行性失语的临床表现并不一定非要有后部外侧裂周区萎缩, 这也间接强调颞中回在该病发病机制中的重要性。

研究局限性

值得注意的是, 我们的工作存在一些局限性。如前所述, 语义型原发性进行性失语和少词型原发性进行性失语组的样本量较小。研究组的遗传和病理形态异质性也是一个相对限制因素。一方面, 这可以更好地代表原发性进行性失语症患者群体, 但另一方面, 这可能会影响基于体素形态学分析的结果, 因为每种遗传和病理形态变异的萎缩模式都可能有其自身的特殊性。此外, 我们的工作中没有对检测到的萎缩与疾病的临床表现进行相关性分析, 因此无法对检测到的变化的临床意义以及新检测到的萎缩区域在原发性进行性失语症发病机制中的作用做出明确的结论。在计划该领域的进一步研究时, 应考虑到这些局限性。

结论

在使用基于体素形态学分析进行的研究中，发现了每种原发性进行性失语症变体特有的灰质萎缩模式。研究结果与言语功能和社交行为的功能解剖相一致。研究结果与之前在其他国家进行的研究结果部分相合。不过，也发现了一些差异，需要在更大的样本中进一步验证。

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This research was funded by Russian Science Foundation, grant number 23-25-00483.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants // *Neurology*. 2011. Vol. 76, N 11. P. 1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6
- Bisenius S., Neumann J., Schroeter M.L. Validating new diagnostic imaging criteria for primary progressive aphasia via anatomical likelihood estimation meta-analyses // *European Journal of Neurology*. 2016. Vol. 23, N 4. P. 704–712. doi: 10.1111/ene.12902
- Lombardi J., Mayer B., Semler E., et al. Quantifying progression in primary progressive aphasia with structural neuroimaging // *Alzheimer's & Dementia*. 2021. Vol. 17, N 10. P. 1595–1609. doi: 10.1002/alz.12323
- Chapman C.A., Polyakova M., Mueller K., et al. Structural correlates of language processing in primary progressive aphasia // *Brain Communications*. 2023. Vol. 5, N 2. doi: 10.1093/braincomms/fcad076
- Canu E., Agosta F., Battistella G., et al. Speech production differences in English and Italian speakers with nonfluent variant PPA // *Neurology*. 2020. Vol. 94, N 10. P. e1062–e1072. doi: 10.1212/WNL.0000000000008879
- Akhmadullina D., Konovalov R., Shpilyukova Y., et al. Brain atrophy patterns in patients with frontotemporal dementia: voxel-based morphometry // *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020. N 6. P. 84–89. doi: 10.24075/brsmu.2020.075
- Lampe L., Huppertz H.J., Anderl-Straub S., et al. Multiclass prediction of different dementia syndromes based on multi-centric volumetric MRI imaging // *NeuroImage: Clinical*. 2023. Vol. 37. P. 103320. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103320
- Staffaroni A.M., Ljubenkov P.A., Kornak J., et al. Longitudinal multimodal imaging and clinical endpoints for frontotemporal dementia clinical trials // *Brain*. 2019. Vol. 142, N 2. P. 443–459. doi: 10.1093/brain/awy319
- zenodo.org [Internet]. spunt/bspmview: BSPMVIEW v.20161108 (Version 20161108). Zenodo. [дата обращения: 26.07.2023]. Доступ по ссылке: <https://zenodo.org/badge/latestdoi/21612/spunt/bspmview> doi: 10.5281/zenodo.168074
- Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P., et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia // *Annals of Neurology*. 2004. Vol. 55, N 3. P. 335–346. doi: 10.1002/ana.10825

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

Authors' contribution. 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. D.R. Akhmadullina participated in clinical and neuroimaging data collection, data analysis and interpretation and original draft preparation; R.N. Konovalov conceptualized and supervised the study, performed data analysis and interpretation, reviewed and edited the manuscript; Yu.A. Shpilyukova collected clinical data, reviewed and edited the manuscript; E.Yu. Fedotova planned research design, supervised the study, reviewed and edited the manuscript.

- Tetzloff K.A., Utianski R.L., Duffy J.R., et al. Quantitative analysis of agrammatism in agrammatic primary progressive aphasia and dominant apraxia of speech // *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2018. Vol. 61, N 9. P. 2337–2346. doi: 10.1044/2018_JSLHR-L-17-0474
- Whitwell J.L., Duffy J.R., Strand E.A., et al. Distinct regional anatomic and functional correlates of neurodegenerative apraxia of speech and aphasia: An MRI and FDG-PET study // *Brain and Language*. 2013. Vol. 125, N 3. P. 245–252. doi: 10.1016/j.bandl.2013.02.005
- Mandelli M.L., Vitali P., Santos M., et al. Two insular regions are differentially involved in behavioral variant FTD and nonfluent/agrammatic variant PPA // *Cortex*. 2016. Vol. 74. P. 149–157. doi: 10.1016/j.cortex.2015.10.012
- Cordella C., Quimby M., Touroutoglou A., et al. Quantification of motor speech impairment and its anatomic basis in primary progressive aphasia // *Neurology*. 2019. Vol. 92, N 17. P. e1992–e2004. doi: 10.1212/WNL.0000000000007367
- Breining B.L., Faria A.V., Tippett D.C., et al. Association of Regional Atrophy With Naming Decline in Primary Progressive Aphasia // *Neurology*. 2023. Vol. 100, N 6. P. e582–e594. doi: 10.1212/WNL.0000000000201491
- Rogalski E., Cobia D., Harrison T.M., et al. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia // *Neurology*. 2011. Vol. 76, N 21. P. 1804–1810. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821ccd3c
- Samra K., MacDougall A.M., Bouzigues A., et al. Genetic forms of primary progressive aphasia within the GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) cohort: comparison with sporadic primary progressive aphasia // *Brain Communications*. 2023. Vol. 5, N 2. doi: 10.1093/braincomms/fcad036
- Rohrer J.D., Nicholas J.M., Cash D.M., et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis // *The Lancet Neurology*. 2015. Vol. 14, N 3. P. 253–262. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70324-2
- McKenna M.C., Li Hi Shing S., Murad A., et al. Focal thalamus pathology in frontotemporal dementia: Phenotype-associated thalamic profiles // *Journal of the Neurological Sciences*. 2022. Vol. 436. P. 120221. doi:10.1016/j.jns.2022.120221

20. Ziegler W., Ackermann H. Subcortical Contributions to Motor Speech: Phylogenetic, Developmental, Clinical // *Trends in Neurosciences*. 2017. Vol. 40, N 8. P. 458–468. doi: 10.1016/j.tins.2017.06.005
21. Migliaccio R., Boutet C., Valabregue R., et al. The Brain Network of Naming: A Lesson from Primary Progressive Aphasia // *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11, N 2. P. e0148707. doi: 10.1371/journal.pone.0148707
22. Wisse L.E.M., Ungrady M.B., Ittyerah R., et al. Cross-sectional and longitudinal medial temporal lobe subregional atrophy patterns in semantic variant primary progressive aphasia // *Neurobiology of Aging*. 2021. Vol. 98. P. 231–241. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.11.012
23. Fittipaldi S., Ibanez A., Baez S., et al. More than words: Social cognition across variants of primary progressive aphasia // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019. Vol. 100. P. 263–284. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.020
24. Brown J.A., Deng J., Neuhaus J., et al. Patient-Tailored, Connectivity-Based Forecasts of Spreading Brain Atrophy // *Neuron*. 2019. Vol. 104, N 5. P. 856–868.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2019.08.037
25. Collins J.A., Montal V., Hochberg D., et al. Focal temporal pole atrophy and network degeneration in semantic variant primary progressive aphasia // *Brain*. 2017. Vol. 140, N 2. P. 457–471. doi: 10.1093/brain/aww313
26. Kumfor F., Landin-Romero R., Devenney E., et al. On the right side? A longitudinal study of left- versus right-lateralized semantic dementia // *Brain*. 2016. Vol. 139, N 3. P. 986–998. doi: 10.1093/brain/aww387
27. Henry M.L., Wilson S.M., Babiak M.C., et al. Phonological Processing in Primary Progressive Aphasia // *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2016. Vol. 28, N 2. P. 210–222. doi: 10.1162/jocn_a_00901
28. Montembeault M., Brambati S.M., Gorno-Tempini M.L., Migliaccio R. Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review // *Frontiers in Neurology*. 2018. Vol. 9. doi: 10.3389/fneur.2018.00692
29. Bergeron D., Gorno-Tempini M.L., Rabinovici G.D., et al. Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia // *Annals of Neurology*. 2018. Vol. 84, N 5. P. 729–740. doi: 10.1002/ana.25333
30. Preiß D., Billette O.V., Schneider A., et al. The atrophy pattern in Alzheimer-related PPA is more widespread than that of the frontotemporal lobar degeneration associated variants // *NeuroImage: Clinical*. 2019. Vol. 24. P. 101994. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101994

REFERENCES

1. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76(11):1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6
2. Bisenius S, Neumann J, Schroeter ML. Validating new diagnostic imaging criteria for primary progressive aphasia via anatomical likelihood estimation meta-analyses. *European Journal of Neurology*. 2016;23(4):704–712. doi: 10.1111/ene.12902
3. Lombardi J, Mayer B, Semler E, et al. Quantifying progression in primary progressive aphasia with structural neuroimaging. *Alzheimer's & Dementia*. 2021;17(10):1595–1609. doi: 10.1002/alz.12323
4. Chapman CA, Polyakova M, Mueller K, et al. Structural correlates of language processing in primary progressive aphasia. *Brain Communications*. 2023;5(2). doi: 10.1093/braincomms/fcad076
5. Canu E, Agosta F, Battistella G, et al. Speech production differences in English and Italian speakers with nonfluent variant PPA. *Neurology*. 2020;94(10):e1062–e1072. doi: 10.1212/WNL.0000000000008879
6. Akhmadullina D, Konovalov R, Shpilyukova Y, et al. Brain atrophy patterns in patients with frontotemporal dementia: voxel-based morphometry. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;(6):84–89. doi: 10.24075/brsmu.2020.075
7. Lampe L, Huppertz HJ, Anderl-Straub S, et al. Multiclass prediction of different dementia syndromes based on multi-centric volumetric MRI imaging. *NeuroImage: Clinical*. 2023;37:103320. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103320
8. Staffaroni AM, Ljubenkova PA, Kornak J, et al. Longitudinal multimodal imaging and clinical endpoints for frontotemporal dementia clinical trials. *Brain*. 2019;142(2):443–459. doi: 10.1093/brain/awy319
9. zenodo.org [Internet]. spunt/bspmview: BSPMVIEW v.20161108 (Version 20161108). Zenodo. [cited 26 July 2023]. Available from: <https://zenodo.org/badge/latestdoi/21612/spunt/bspmview> doi: 10.5281/zenodo.168074
10. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*. 2004;55(3):335–346. doi: 10.1002/ana.10825
11. Tetzloff KA, Utianski RL, Duffy JR, et al. Quantitative analysis of agrammatism in agrammatic primary progressive aphasia and dominant apraxia of speech. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2018;61(9):2337–2346. doi: 10.1044/2018_JSLHR-L-17-0474
12. Whitwell JL, Duffy JR, Strand EA, et al. Distinct regional anatomic and functional correlates of neurodegenerative apraxia of speech and aphasia: An MRI and FDG-PET study. *Brain and Language*. 2013;125(3):245–252. doi: 10.1016/j.bandl.2013.02.005
13. Mandelli ML, Vitali P, Santos M, et al. Two insular regions are differentially involved in behavioral variant FTD and nonfluent/agrammatic variant PPA. *Cortex*. 2016;74:149–157. doi: 10.1016/j.cortex.2015.10.012
14. Cordella C, Quimby M, Touroutoglou A, et al. Quantification of motor speech impairment and its anatomic basis in primary progressive aphasia. *Neurology*. 2019;92(17):e1992–e2004. doi: 10.1212/WNL.0000000000007367
15. Breining BL, Faria AV, Tippett DC, et al. Association of Regional Atrophy With Naming Decline in Primary Progressive Aphasia. *Neurology*. 2023;100(6):e582–e594. doi: 10.1212/WNL.0000000000201491
16. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, et al. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2011;76(21):1804–1810. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6
17. Samra K, MacDougall AM, Bouzigues A, et al. Genetic forms of primary progressive aphasia within the GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) cohort: comparison with sporadic primary progressive aphasia. *Brain Communications*. 2023;5(2). doi: 10.1093/braincomms/fcad036

- 18.** Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM, et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(3):253–262. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70324-2
- 19.** McKenna MC, Li Hi Shing S, Murad A, et al. Focal thalamus pathology in frontotemporal dementia: Phenotype-associated thalamic profiles. *Journal of the Neurological Sciences*. 2022;436:120221. doi:10.1016/j.jns.2022.120221
- 20.** Ziegler W, Ackermann H. Subcortical Contributions to Motor Speech: Phylogenetic, Developmental, Clinical. *Trends in Neurosciences*. 2017;40(8):458–468. doi: 10.1016/j.tins.2017.06.005
- 21.** Migliaccio R, Boutet C, Valabregue R, et al. The Brain Network of Naming: A Lesson from Primary Progressive Aphasia. *PLOS ONE*. 2016;11(2):e0148707. doi: 10.1371/journal.pone.0148707
- 22.** Wisse LEM, Ungrady MB, Ittyerah R, et al. Cross-sectional and longitudinal medial temporal lobe subregional atrophy patterns in semantic variant primary progressive aphasia. *Neurobiology of Aging*. 2021;98:231–241. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.11.012
- 23.** Fittipaldi S, Ibanez A, Baez S, et al. More than words: Social cognition across variants of primary progressive aphasia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;100:263–284. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.020
- 24.** Brown JA, Deng J, Neuhaus J, et al. Patient-Tailored, Connectivity-Based Forecasts of Spreading Brain Atrophy. *Neuron*. 2019;104(5):856–868.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2019.08.037
- 25.** Collins JA, Montal V, Hochberg D, et al. Focal temporal pole atrophy and network degeneration in semantic variant primary progressive aphasia. *Brain*. 2017;140(2):457–471. doi: 10.1093/brain/aww313
- 26.** Kumfor F, Landin-Romero R, Devenney E, et al. On the right side? A longitudinal study of left- versus right-lateralized semantic dementia. *Brain*. 2016;139(3):986–998. doi: 10.1093/brain/awv387
- 27.** Henry ML, Wilson SM, Babiak MC, et al. Phonological Processing in Primary Progressive Aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2016;28(2):210–222. doi: 10.1162/jocn_a_00901
- 28.** Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review. *Frontiers in Neurology*. 2018;9. doi: 10.3389/fneur.2018.00692
- 29.** Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*. 2018;84(5):729–740. doi: 10.1002/ana.25333
- 30.** Preiß D, Billette OV, Schneider A, et al. The atrophy pattern in Alzheimer-related PPA is more widespread than that of the frontotemporal lobar degeneration associated variants. *NeuroImage: Clinical*. 2019;24:101994. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101994

AUTHORS' INFO

* **Diliara R. Akhmadullina**, MD;
address: 80 Volokolamskoje shosse, 125367,
Moscow, Russian Federation;
ORCID: 0000-0001-6491-2891;
eLibrary SPIN: 5721-8567;
e-mail: akhmadullinadr1@gmail.com

Rodion N. Konovalov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-5539-245X;
eLibrary SPIN: 2515-7673;
e-mail: krn_74@mail.ru

Yulia A. Shpilyukova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-7214-583X;
eLibrary SPIN: 7502-8984;
e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Ekaterina Yu. Fedotova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-8070-7644;
eLibrary SPIN: 3466-2212;
e-mail: ekfedotova@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

* **Ахмадуллина Дилара Робертовна**;
адрес: Россия, 125367, Москва,
Волоколамское шоссе, д. 80;
ORCID: 0000-0001-6491-2891;
eLibrary SPIN: 5721-8567;
e-mail: akhmadullinadr1@gmail.com

Коновалов Родион Николаевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5539-245X;
eLibrary SPIN: 2515-7673;
e-mail: krn_74@mail.ru

Шпилюкова Юлия Александровна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7214-583X;
eLibrary SPIN: 7502-8984;
e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Федотова Екатерина Юрьевна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8070-7644;
eLibrary SPIN: 3466-2212;
e-mail: ekfedotova@gmail.com

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD545997>

Определение методом дельфийского консенсуса списка оцениваемых с помощью опросников параметров при наблюдении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Ю.Ф. Шумская¹, Д.А. Ахмедзянова¹, М.Г. Мнацаканян², К.Ю. Колосова², О.В. Тащян², М.В. Юраж², Р.В. Решетников¹

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

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника часто нуждаются в пожизненном наблюдении врача. Перспективным направлением таких услуг здравоохранения является телемедицинское наблюдение, часто основывающееся на оценке медицинским работником результатов удалённого анкетирования пациентов.

Цель. Используя дельфийский метод, определить список оцениваемых с помощью анкетирования параметров для последующего применения в наблюдении и лечении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Материалы и методы. Экспертную группу участников исследования составили врачи-гастроэнтерологи с различным опытом работы. Для сбора информации была создана электронная форма опроса, при заполнении которой обязательно указывался стаж участника. Исследование состояло из трёх этапов. На первом этапе респонденты отвечали на открытый вопрос о том, какие параметры, оцениваемые с помощью опросников, необходимо мониторировать у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. На втором этапе участники отвечали на тот же вопрос, выбирая пункты из предложенных, без ограничений по количеству. Третьим этапом исследования выполнен анализ полученных ответов. Первичной конечной точкой считалось достижение по каждому параметру консенсуса более чем 75% респондентов.

Результаты. В исследовании приняли участие 15 человек, из них 13,3% — мужчины. Из всех респондентов, 46% работают в амбулаторно-поликлинических организациях, 54% — в стационаре. Возрастной диапазон составил от 25 до 53 лет, при этом 53% участников имели стаж от 1 до 4 лет, 47% — от 17 до 29 лет. По результатам первого этапа ни один из параметров не достиг уровня согласия 75%. После второго этапа респонденты достигли согласия по 72% параметров. Связи между возрастом, полом, стажем респондентов, а также местом их работы и ответами как на первом, так и на втором этапах обнаружено не было.

Заключение. В итоговый список параметров, рекомендуемых для оценки во время лечения и наблюдения пациентов с ВЗК, вошли: боль в животе; частота дефекации и качество стула; наличие патологических примесей в кале; температура тела; боли в суставах/мышцах; качество сна; эмоциональное состояние: тревожность, настроение; трудоспособность для работающих/возможность посещать занятия для обучающихся; энергичность, количество сил; фиксированность на заболевании; общая оценка пациентом качества своей жизни; приверженность лечению.

Ключевые слова: дельфийский метод; качество жизни; оценка трудоспособности; приверженность к приёму лекарственных препаратов; воспалительные заболевания кишечника.

Как цитировать:

Шумская Ю.Ф., Ахмедзянова Д.А., Мнацаканян М.Г., Колосова К.Ю., Тащян О.В., Юраж М.В., Решетников Р.В. Определение методом дельфийского консенсуса списка оцениваемых с помощью опросников параметров при наблюдении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 481–491. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD545997>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD545997>

Delphi method to determine a list of questionnaire-assessed parameters in the follow-up of patients with inflammatory bowel disease

Yuliya F. Shumskaya¹, Dina A. Akhmedzyanova¹, Marina G. Mnatsakanyan², Ksenia Yu. Kolosova², Olga V. Tashchyan², Marta V. Yurazh², Roman V. Reshetnikov¹

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation;

² The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Patients with inflammatory bowel disease often require lifelong follow-up by a clinician. Telemedicine monitoring is a promising area of such healthcare services, often based on the evaluation of patients' remote questionnaire results by a medical practitioner.

AIM: To define, using the Delphi method, a list of questionnaire-assessed parameters for monitoring and treating patients with IBD.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted in three stages. An electronic survey form was created to collect information, ensuring that the respondent's experience was included when completing the survey. In the first stage, respondents answered an open-ended question about what parameters assessed by questionnaires should be monitored in patients with IBD. In the second stage, participants answered the same question but selected any number of items from a list. In the third stage, the responses were analyzed. The primary endpoint was a consensus on each parameter, defined as >75% respondent agreement.

RESULTS: The study had 15 participants, 13.3% of whom were male. Of all respondents, 46% worked in an outpatient setting, whereas 54% worked in an inpatient setting. Their ages ranged from 25 to 53 years, with 53% of the participants having 1–4 years of experience and 47% having 17–29 years of experience. None of the parameters reached a 75% agreement level based on the results of the first stage. In the second stage, respondents reached a consensus on 72% of the parameters. No relationship was found between respondents' age, sex, years of experience, or job settings and responses in the first and second stages.

CONCLUSIONS: The final list of parameters recommended for evaluation during the monitoring and treatment of patients with IBD included abdominal pain, frequency of defecation and stool quality, presence of pathological stool impurities, body temperature, joint/muscle pain, sleep quality, anxiety, depression, work capacity for employed/ability to attend lessons for students, energy and quantity of vigor, fixation on the disease, patients' general evaluation of their quality of life, and treatment adherence.

Keywords: Delphi method; quality of life; disability evaluation; medication adherence; inflammatory bowel diseases.

To cite this article:

Shumskaya YuF, Akhmedzyanova DA, Mnatsakanyan MG, Kolosova KYu, Tashchyan OV, Yurazh MV, Reshetnikov RV. Delphi method to determine a list of questionnaire-assessed parameters in the follow-up of patients with inflammatory bowel disease. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):481–491. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD545997>

Received: 11.07.2023

Accepted: 31.08.2023

Published online: 14.09.2023

doi: <https://doi.org/10.17816/DD545997>

在对炎症性肠病患者进行随访时采用德尔菲法确定一份通过问卷评估的参数清单

Yuliya F. Shumskaya¹, Dina A. Akhmedzyanova¹, Marina G. Mnatsakanyan²,
Ksenia Yu. Kolosova², Olga V. Tashchyan², Marta V. Yurazh², Roman V. Reshetnikov¹

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation;

² The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

简评

论证。炎症性肠病患者通常需要医生的终生随访。远程随访是提供此类医疗服务的一个很有前途的途径。远程随访通常基于医疗服务提供者对远程患者问卷调查结果的评估。

该研究的目的是采用德尔菲法，确定一份通过问卷评估的参数清单，以便日后应用于炎症性肠病患者的随访和治疗。

材料和方法。参与研究的专家组由具有不同工作经验的消化内科医生组成。我们制作了一份电子调查表来收集信息。在填写问卷时，必须注明参与者的工作年限。研究分为三个阶段。在第一阶段，受访者回答了一个开放式问题，即应该对炎症性肠病患者的哪些参数进行评估。在第二阶段，受访者回答了同样的问题。但在这一阶段，他们从建议的项目中选择项目，项目数量不限。研究的第三阶段是对回答进行分析。每个参数的主要终点是75%以上的受访者达成共识。

结果。15人参与了研究，其中13.3%为男性。在所有受访者中，46%在门诊机构工作，54%在医院工作。年龄范围为25岁至53岁之间。同时，53%的参与者拥有1至4年的工作经验，47%的参与者拥有17至29年的工作经验。在第一阶段结束时，没有一个参数达到75%的同意程度。第二阶段结束后，受访者对72%的参数达成了一致意见。在第一阶段和第二阶段，受访者的年龄、性别、工作年限和工作地点与答复之间都未发现相关性。

结论。炎症性肠病患者治疗和随访期间的最终评估参数清单包括：腹痛；排便次数和粪便质量；粪便中是否有病理性杂质；体温；关节/肌肉疼痛；睡眠质量；情绪状态：焦虑、情绪；工作的人的工作能力/学习的人的上课能力；精力、体力；对疾病的固执；患者对其生活质量的总体评价；坚持治疗的情况。

关键词：德尔菲法；生活质量；工作能力评估；坚持用药的情况；炎症性肠病。

引用本文：

Shumskaya YuF, Akhmedzyanova DA, Mnatsakanyan MG, Kolosova KYu, Tashchyan OV, Yurazh MV, Reshetnikov RV. 在对炎症性肠病患者进行随访时采用德尔菲法确定一份通过问卷评估的参数清单. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):481–491. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD545997>

收到: 11.07.2023

接受: 31.08.2023

发布日期: 14.09.2023

论证

炎症性肠病，特别是溃疡性结肠炎和克罗恩病，因其病程长、并发症多、治疗费用昂贵而成为亟待解决的公共卫生问题。它们往往不仅对健康状况，而且对生活质量产生重大影响，使患者的身心健康恶化，社交机会减少[1]。炎症性肠病的发病率在全球[2]和俄罗斯[3]都在稳步上升，55.4%的溃疡性结肠炎患者和48.5%的克罗恩病患者年龄在21 - 40岁之间[4]。由于病程反复发作，大多数炎症性肠病患者需要终生随访，而这些患者在缓解阶段的门诊治疗方法尚未确定。

使用远程医疗技术是在门诊阶段管理炎症性肠病患者的可行方法之一。与接受标准治疗的患者相比，远程监护患者的生活质量明显更高，就医频率更低[5]。然而，在使用远程监护时，出现一个问题：究竟应该评估什么？

评估C反应蛋白和粪便钙卫蛋白等基本实验室参数的重要性毋庸置疑。然而，除了炎症性肠病活动指标外，其他因素对患者的生活质量也很重要：例如，心理状态，这在常规实践中并没有得到评估。

调查问卷是评估患者各方面情况的一种便捷而实用的方法。它们为临床医生提供了必要的信息，例如有关炎症性肠病临床活动或患者治疗依从性的信息，而且不需要投入资金或时间。研究中最常见评估疾病的活动性和相关的生活质量，而一般的生活质量、抑郁程度、药物治疗依从性以及患者对医疗护理的满意度则较少[5]。很少研究涉及评估炎症性肠病患者的内脏敏

感性[6]、疾病对工作能力的影[7, 8]和性生活[9]。同时，这些研究的作者并没有说明选择这些终点的动机。因此，在炎症性肠病患者管理中使调查问卷应用标准化的一个障碍是对使用调查问卷评估的参数缺乏共识。

目的

本研究旨在采用德尔菲法评估消化内科医生的专家意见，以确定一份通过问卷评估的参数清单，用于监测炎症性肠病患者。

材料和方法

2023年5月至6月期间，一组治疗炎症性肠病的消化内科医生被邀请参加一项调查，目的是就在治疗和随访患者的过程中是否将各种参数纳入病情评估达成共识。我们选择了德尔菲法来做出决定，该方法允许获得具有足够程度的可靠性和可靠性的集体意见，并能探索现有知识以外的领域[10]。研究开始前，对有关对炎症性肠病患者进行问卷调查的文章进行了综述。在文献综述之后，确定了俄罗斯和外国作者著作中的评估领域（表1）。

参与者样本是随机形成的（convenience sampling是指对最容易访问的受访者的调查）。关于德尔菲研究的小组规模，目前还没有达成共识，也没有任何关于“小”或“大”样本的建议或明确定义[11, 12]。我们研究中的样本量是根据R. B. Akins等人的研究结果确定的，他们表明

表1. 调查第二阶段的回答选项：多选题

方向	提议参数
临床疾病活动	腹痛
	排便频率和粪便质量
	粪便中是否存在病理性杂质
	体温
	关节/肌肉疼痛
心理状态	情绪状态：焦虑
	情绪状态：情绪
	睡眠质量
	患者对自己身体的感知质量（消极/积极态度）
生活质量	患者对其生活质量的总体评价
	与他人交流的质量
	性生活质量
	就业者的工作能力/培训者的上课能力
其他	对疾病的固着
	内脏敏感度
	活力、体力
	患者对医疗服务的满意度

了，德尔菲法的研究结果在研究区域内15至23人的专家小组中具有稳定性[13]。

研究分为三个阶段。为了收集信息，我们在Yandex.Forms服务的基础上创建了一个电子调查表。

阶段I

参与调查的必要条件是表明自己作为消化内科医生的工作年限。在第一阶段，参与者回答了以下开放式问题：

“在您看来，炎症性肠病患者在发作治疗和缓解时动态观察时，需要评估哪些生活领域和病情参数？”填写完回答框后，受访者可进入调查的下一阶段。第一阶段的回答分为四类：

- 临床活动评估；
- 心理状态评估；
- 生活质量评估；
- 其他。

阶段II

在第二阶段，要求参与者从提议的选项中选择选项。问题如下：

“从下面的列表中选择您认为对炎症性肠病患者在发作治疗和缓解动态观察期间进行评估很重要的选项”。

表1中的回答选项是通过分析PubMed数据库中的文献得出的。我们分析了评估炎症性肠病患者治疗效果的原始研究和系统性综述，并强调了这些研究的终点。所选选项的数量不受限制。

在第二阶段结束时，调查参与者可根据自己的意愿对第一阶段问题的答案进行补充（不向答卷人展示他们以前的答复）。

阶段III

在研究的第三阶段，对答复进行了分析。主要终点被认为是就将患者评估参数纳入最终清单达成共识。假设有超过75%的受访者选择了某一参数，则认为就该参数达成了一致[14]。

数据分析是使用R 4.2.0软件环境和语言进行的。数据分布采用夏皮罗-威尔克检验法进行正态性检验。对于正态分布变量，标明“平均值”±“均方根偏差”。对于分布不同于正态分布的变量，则标明中位值和四分位距。根据分布类型，通过计算斯皮尔曼（Spearman）或皮尔逊（Pearson）相关系数来评估变量之间的相关性。

研究完成后，我们对受访者进行了访谈。我们提出了以下问题：

- 回答哪种形式的问题更方便：开放式问题还是带答案选项的问题？
- 您认为为什么有些选项*没有获得足够的选票？（该问题包括未获得75%选票的选项）

结果

15名受访者参与了研究，其中13.3%为男生。受访者的平均年龄为36.6±9.9岁，年龄范围在25至

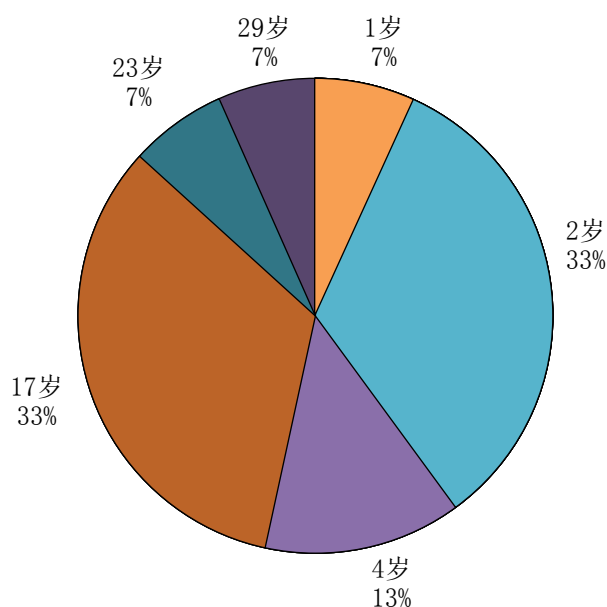


图1. 按作为消化内科医生的工作年限划分的研究参与者分布情况。

53岁之间。在所有受访者中，46%是门诊机构的医护人员，54%是住院部医护人员。没有受访者退出研究。按工作年限划分的参与者分布情况见图1。

根据第一阶段的结果，研究参与者必须回答一个开放式问题，由于每个参与者的自由措辞，受访者的答案之间没有明显的重叠。在对答案进行分类后，没有一个类别达到了一致的程度（图2）。

根据第一阶段的结果，在第二阶段的答案选项中（除了表1中列出的选项外）引入了“治疗依从性”参数。每位受访者的第二阶段结果（图3）与第一阶段结果不同，问卷评估的参数数量有所增加（第一阶段和第二阶段的参数数量中值分别为4[3;5.5]和16[13.5;17]）。

根据相关分析的结果，受访者的年龄、性别、工作年限和工作地点（门诊/住院部）与他们在第一和第二阶段的回答之间没有关系。

在获得第二阶段的结果后，对参与者进行了访谈。100%的受访者表示，开放式问题比多项选择题更难回答。当被问及为什么有些参数没有得到合适的票数时，27%的参与者做出了回答。他们每个人都指出，炎症性肠病患者的性生活和与他人交流的质量往往不仅仅取决于疾病的存在。受访者认为，患者对自己身体的感知质量与疾病的存在无关，不需要由消化内科医生进行评估。受访者也不认为对医疗护理的满意度是所有炎症性肠病患者都应由医生监测的参数。关于内脏敏感度，受访者认为，对部分症状不能仅由炎症性肠病临床病程解释且可能涉及功能性因素的患者进行参数评估非常重要。

讨论

这项研究最终提出了一份参数清单，建议在治疗和随访炎症性肠病患者期间进行评估，其中包括：

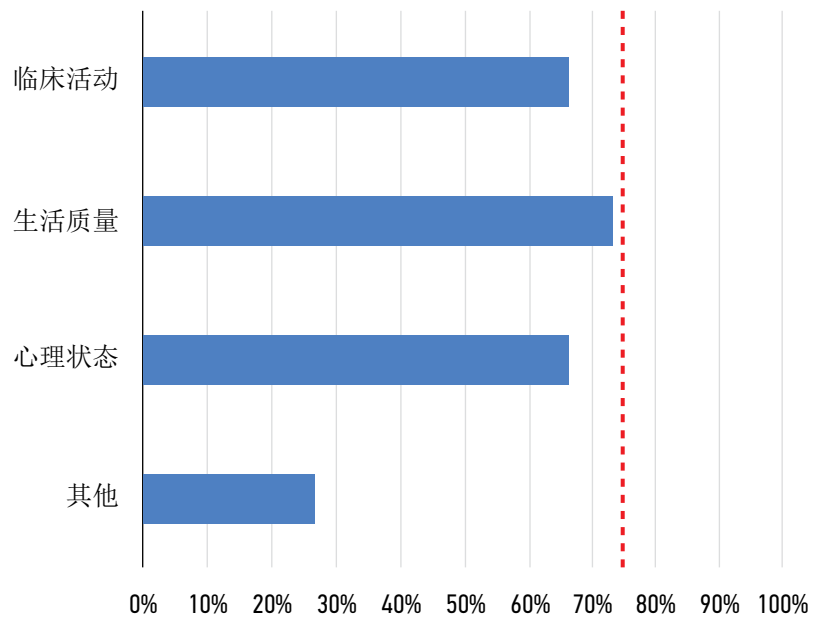


图2。第一阶段研究结果。红色虚线代表75%的受访者。

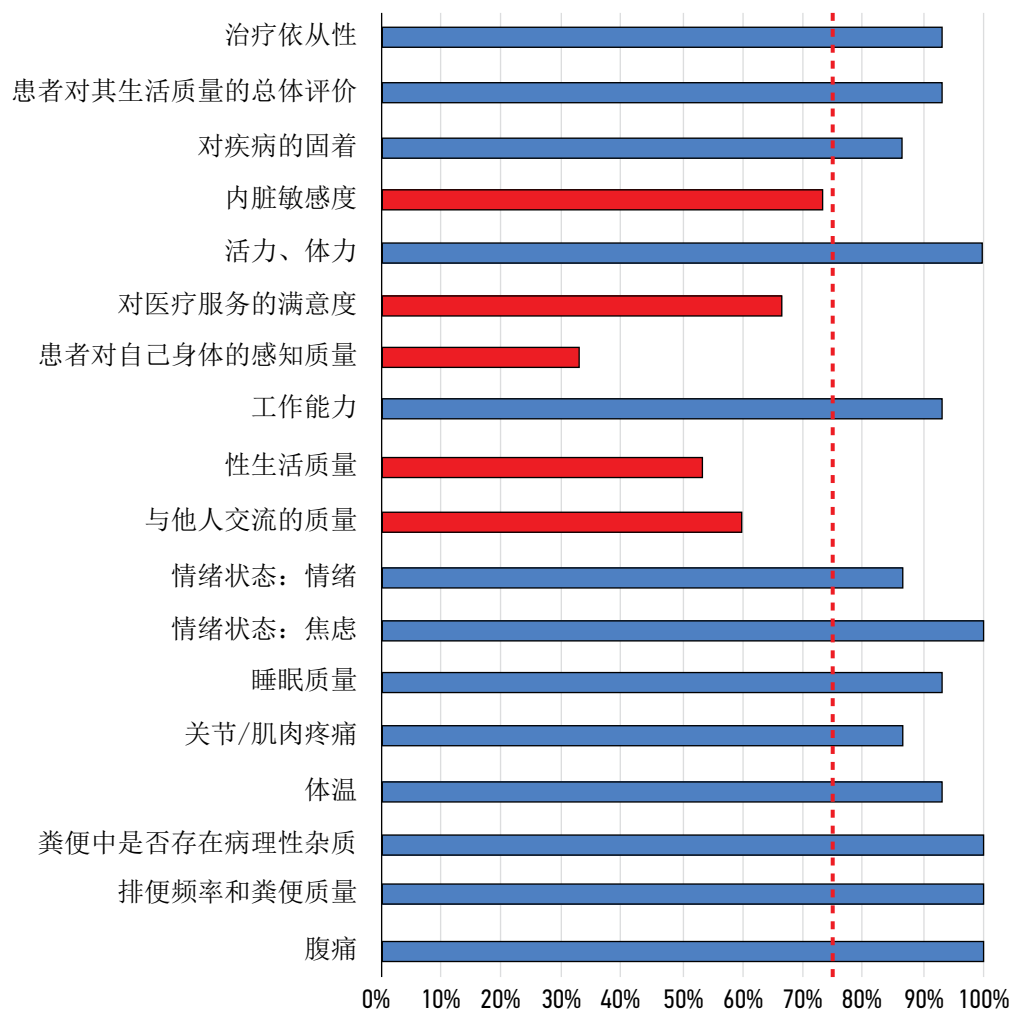


图3。第二阶段研究结果。未获得75%选票的参数列以红色标出（红色虚线水平）。

- 腹痛;
- 排便频率和粪便质量;
- 粪便中是否含有病理性杂质;
- 体温;
- 关节/肌肉疼痛
- 睡眠质量;
- 情绪状态: 焦虑;
- 情绪状态: 情绪;
- 就业者的工作能力/培训者的上课能力;
- 活力、体力;
- 对疾病的固着;
- 患者对生活质量的总体评价;
- 治疗依从性。

这份清单是对消化内科医生进行两阶段调查的结果。我们采用了两种数据收集方法: 开放式问题和多项选择题。在前者中, 受访者无法就任何类别达成共识, 而在后者中, 受访者就72%的参数达成了共识。这可能是由于第二阶段更为简单: 在访谈过程中, 受访者表示回答多选题对他们来说更加简单方便。

此外, 调查参与者的性别、年龄、工作年限和工作地点(门诊机构或住院部)等特征与他们在研究第一和第二阶段的回答之间没有关联。

我们的研究证明了德尔菲法的优点, 该方法给予每位受访者平等的发言权, 并允许他们掩饰自己的经验和专业水平, 以避免面对面讨论时不可避免的权威压力。在我们的研究中, 经验不足的医生对患者观察策略的看法与经验丰富的同事相似。可能在其他情况下, 意见不会如此一致; 在这种情况下, 年轻的专业人员对当前问题的新看法可能会带来更客观的解决方案。

国外文献中使用问卷对炎症性肠病患者进行评估的主要参数是健康相关生活质量、残疾/工作能力和疾病活动[15]。在我们的研究中, 与这些方面相关的参数也被纳入了最终清单。参与者选择的前五个参数(腹痛、排便频率和粪便质量、粪便中是否含有病理性杂质、体温、关节/肌肉疼痛)与炎症性肠病临床活动性的定义有关。90%以上的受访者还选择了就业者的工作能力/培训者的上课能力以及患者对其生活质量的总体评价。

此外, 最终清单还包括评估患者情绪状态的参数: 睡眠质量、焦虑和情绪。考虑到炎症性肠病患者焦虑和抑郁症状的高发率[16], 对这些参数的评估无疑将为研究人员和医生提供重要信息。

鉴于炎症性肠病患者的无力综合征具有主观性和复杂性, 因此对这类患者的活力和体力进行评估也非常重要[17]。我们认为该参数适合医生和研究人员使用, 具体取决于临床情况/研究终点。

对炎症性肠病患者进行治疗依从性评估也很重要, 因为他们往往需要终身服药, 包括免疫抑制

剂。鉴于治疗依从性是干预措施的目标[18], 因此对其进行评估对临床医生和研究人员都至关重要。

在了一项系统性综述中, L. Pang等人将与疾病相关的生活质量、炎症活动性和缓解率作为主要结果。次要终点包括总体生活质量、抑郁评分、治疗依从性和对护理质量的满意度[5]。然而, 研究人员并未论证为何选择这些参数作为结果。我们研究中提出的共识决定确定了在随访炎症性肠病患者期间通过问卷评估的参数清单。

优势和局限性

我们邀请了不同背景的医生参与研究, 这既是优势也是劣势。积极的方面是, 大量年轻医生的参与让我们对问题有了新的看法, 而消极方面是参与者的实际经验很少。受访者中既有门诊医生, 也有住院部医生, 这也使得有可能获得更广泛的意见。

今后工作的方向

在更大范围内进行这样的调查, 让来自俄罗斯不同地区的大量消化内科医生参与进来, 似乎是我们工作合乎逻辑和必要的延续。由专业人士共同讨论科学任务可以触及热点问题, 并重新审视解决这些问题的机会[19]。作为研究实际实施的一部分, 将制定方法论建议, 并在达成共识的领域内建立调查问卷库。

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was prepared by the authors as a part of the research and development effort titled "Scientific evidence for using telemedicine-based models and methods for organization and delivery of medical care" (Russian United scientific information system No. 123031400008-4) in accordance with the order of the Moscow Healthcare Department No. 1196 dated December 21, 2022 "On approval of state assignments funded by means of allocations from the budget of the city of Moscow to the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Healthcare Department, for 2023 and the planned period of 2024 and 2025".

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

Authors' contribution. 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. Yu.F. Shumskaya, D.A. Akhmedzynova, K.Yu. Kolosova, M.V. Yurazh — writing the original draft; Yu.F. Shumskaya, O.V. Tashchyan — data curation, investigation; M.G. Mnatsakanyan, R.V. Reshetnikov, Yu.F. Shumskaya — conceptualization, study design; Yu.F. Shumskaya, R.V. Reshetnikov — data curation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Romberg-Camps M.J.L., Bol Y., Dagnelie P.C., et al. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010. Vol. 16, N 12. P. 2137–2147. doi: 10.1002/ibd.21285
- Windsor J.W., Kaplan G.G. Evolving Epidemiology of IBD // *Current Gastroenterology Reports*. 2019. Vol. 21, N 8. doi: 10.1007/s11894-019-0705-6
- Khalif I.L., Shapina M.V. Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe // *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017. Vol. 33, N 4. P. 230–233. doi: 10.1097/mog.0000000000000370
- Белуосова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра // *Колопроктология*. 2023. Т. 22, № 1. С. 65–82. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82
- Pang L., Liu H., Liu Zh., et al. Role of Telemedicine in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Journal of Medical Internet Research*. 2022. Vol. 24, N 3. P. e28978. doi: 10.2196/28978
- Trieschmann K., Chang L., Park S., et al. The visceral sensitivity index: A novel tool for measuring GI-symptom-specific anxiety in inflammatory bowel disease // *Neurogastroenterology & Motility*. 2022. Vol. 34, N 9. doi: 10.1111/nmo.14384
- Jackson B.D., Con D., Gorelik A., et al. Examination of the relationship between disease activity and patient-reported outcome measures in an inflammatory bowel disease cohort // *Internal Medicine Journal*. 2018. Vol. 48, N 10. P. 1234–1241. doi: 10.1111/imj.13937
- Thomas P.W.A., Broeder N., Derikx M., et al. Impact of Biological Therapies and Tofacitinib on Real-world Work Impairment in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Study // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022. Vol. 28, N 12. P. 1813–1820. doi: 10.1093/ibd/izac002
- Chen B., Zhou B., Song G., et al. Inflammatory bowel disease is associated with worse sexual function: a systematic review and meta-analysis // *Translational Andrology and Urology*. 2022. Vol. 11, N 7. P. 959–973. doi: 10.21037/tau-22-190
- Murphy M.K., Black N.A., Lamping D.L., et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development // *Health Technol Assess*. 1998. Vol. 2, N 3. P. I–IV. doi: 10.3310/hta2030
- Williams P.L., Webb C. The Delphi technique: a methodological discussion // *Journal of Advanced Nursing*. 1994. Vol. 19, N 1. P. 180–186. doi: 10.1111/j.1365-2648.1994.tb01066.x
- Wilhelm W. Alchemy of the Oracle: the Delphi technique // *The Delta Pi Epsilon Journal*. 2001. Vol. 43. P. 6–26.
- Akins R.B., Tolson H., Cole B.R. Stability of response characteristics of a Delphi panel: application of bootstrap data expansion // *BMC Medical Research Methodology*. 2005. Vol. 5, N 1. doi: 10.1186/1471-2288-5-37
- Diamond I.R., Grant R.C., Feldman B.M., et al. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies // *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014. Vol. 67, N 4. P. 401–409. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.12.002
- Andel E.M., Koopmann B.D.M., Crouwel F., et al. Systematic Review of Development and Content Validity of Patient-reported Outcome Measures in Inflammatory Bowel Disease: Do We Measure What We Measure? // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020. Vol. 14, N 9. P. 1299–1315. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa057
- Barberio B., Zamani M., Black C.J., et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021. Vol. 6, N 5. P. 359–370. doi: 10.1016/s2468-1253(21)00014-5
- Halpin S.J., Ford A.C. Prevalence of Symptoms Meeting Criteria for Irritable Bowel Syndrome in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis // *American Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 107, N 10. P. 1474–1482. doi: 10.1038/ajg.2012.260
- Yu N., Basnayake C., Connell W., et al. Interventions to Improve Adherence to Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022. Vol. 28, N 8. P. 1177–1188. doi: 10.1093/ibd/izab247
- Виноградова И.А., Низовцова Л.А., Омелянская О.В. Инновационная стратегическая сессия в научной деятельности Центра диагностики и телемедицины // *Digital Diagnostics*. 2023. Т. 3. № 4. С. 414–420. doi: 10.17816/DD111833

REFERENCES

- Romberg-Camps MJL, Bol Y, Dagnelie PC, et al. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010;16(12):2137–2147. doi: 10.1002/ibd.21285
- Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Current Gastroenterology Reports*. 2019;21(8). doi: 10.1007/s11894-019-0705-6
- Khalif IL, Shapina MV. Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017;33(4):230–233. doi: 10.1097/mog.0000000000000370
- Belousova EA, Shelygin YuA, Achkasov SI, et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primary Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65–82. (In Russ) doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82
- Pang L, Liu H, Liu Zh, et al. Role of Telemedicine in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Medical Internet Research*. 2022;24(3):e28978. doi: 10.2196/28978

6. Trieschmann K, Chang L, Park S, et al. The visceral sensitivity index: A novel tool for measuring GI-symptom-specific anxiety in inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2022;34(9). doi: 10.1111/nmo.14384
7. Jackson BD, Con D, Gorelik A, et al. Examination of the relationship between disease activity and patient-reported outcome measures in an inflammatory bowel disease cohort. *Internal Medicine Journal*. 2018;48(10):1234–1241. doi: 10.1111/imj.13937
8. Thomas PWA, Broeder N, Derix M, et al. Impact of Biological Therapies and Tofacitinib on Real-world Work Impairment in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022;28(12):1813–1820. doi: 10.1093/ibd/izac002
9. Chen B, Zhou B, Song G, et al. Inflammatory bowel disease is associated with worse sexual function: a systematic review and meta-analysis. *Translational Andrology and Urology*. 2022;11(7):959–973. doi: 10.21037/tau-22-190
10. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technology Assessment*. 1998;2(3):I–IV. doi: 10.3310/hta2030
11. Williams PL, Webb C. The Delphi technique: a methodological discussion. *Journal of Advanced Nursing*. 1994;19(1):180–186. doi: 10.1111/j.1365-2648.1994.tb01066.x
12. Wilhelm W. Alchemy of the Oracle: the Delphi technique. *The Delta Pi Epsilon Journal*. 2001;43:6–26.
13. Akins RB, Tolson H, Cole BR. Stability of response characteristics of a Delphi panel: application of bootstrap data expansion. *BMC Medical Research Methodology*. 2005;5(1). doi: 10.1186/1471-2288-5-37
14. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;67(4):401–409. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.12.002
15. Andel EM, Koopmann BDM, Crouwel F, et al. Systematic Review of Development and Content Validity of Patient-reported Outcome Measures in Inflammatory Bowel Disease: Do We Measure What We Measure? *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(9):1299–1315. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa057
16. Barberio B, Zamani M, Black CJ, et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021;6(5):359–370. doi: 10.1016/s2468-1253(21)00014-5
17. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of Symptoms Meeting Criteria for Irritable Bowel Syndrome in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(10):1474–1482. doi: 10.1038/ajg.2012.260
18. Yu N, Basnayake C, Connell W, et al. Interventions to Improve Adherence to Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022;28(8):1177–1188. doi: 10.1093/ibd/izab247
19. Vinogradova IA, Nizovtsova LA, Omelyanskaya OV. Innovative strategic session in the scientific activity of the Center for Diagnostics and Telemedicine. *Digital Diagnostics*. 2023;3(4):414–420. (In Russ) doi: 10.17816/DD111833

AUTHORS' INFO

* Yuliya F. Shumskaya;

address: 24/1 Petrovka street, 127051, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-8521-4045;
eLibrary SPIN: 3164-5518;
e-mail: shumskayaf@zdrav.mos.ru

Dina A. Akhmedzyanova;

ORCID: 0000-0001-7705-9754;
eLibrary SPIN: 6983-5991;
e-mail: AkhmedzyanovaDA@zdrav.mos.ru

Marina G. Mnatsakanyan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-9337-7453;
eLibrary SPIN: 2015-1822;
e-mail: mnatsakanyan_m_g@staff.sechenov.ru

Ksenia Yu. Kolosova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-7641-2755;
e-mail: kolosova_k_yu@staff.sechenov.ru

Olga V. Tashchyan, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-6759-6820;
e-mail: olgatash1@rambler.ru

ОБ АВТОРАХ

* Шумская Юлия Федоровна;

адрес: Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, д.24, стр. 1;
ORCID: 0000-0002-8521-4045;
eLibrary SPIN: 3164-5518;
e-mail: shumskayaf@zdrav.mos.ru

Ахмедзянова Дина Альфредовна;

ORCID: 0000-0001-7705-9754;
eLibrary SPIN: 6983-5991;
e-mail: AkhmedzyanovaDA@zdrav.mos.ru

Мнацакян Марина Генриковна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-9337-7453;
eLibrary SPIN: 2015-1822;
e-mail: mnatsakanyan_m_g@staff.sechenov.ru

Колосова Ксения Юрьевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-7641-2755;
e-mail: kolosova_k_yu@staff.sechenov.ru

Ташян Ольга Валерьевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-6759-6820;
e-mail: olgatash1@rambler.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Marta V. Yurazh, MD;

ORCID: 0000-0002-4459-7481;

eLibrary SPIN: 4872-7130;

e-mail: yurazh_m_v@staff.sechenov.ru

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

ORCID: 0000-0002-9661-0254;

eLibrary SPIN: 8592-0558;

e-mail: reshetnikov@fbb.msu.ru

Юраж Марта Валериевна;

ORCID: 0000-0002-4459-7481;

eLibrary SPIN: 4872-7130;

e-mail: yurazh_m_v@staff.sechenov.ru

Решетников Роман Владимирович, канд. физ.-мат. наук;

ORCID: 0000-0002-9661-0254;

eLibrary SPIN: 8592-0558;

e-mail: reshetnikov@fbb.msu.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD595696>

Виртуальная платформа для имитационного компьютерного моделирования радионуклидной визуализации в ядерной кардиологии. Сравнение с клиническими данными

Н.В. Денисова^{1,2}, М.А. Гурко^{1,2}, И.П. Колинко^{1,2}, А.А. Аншелес³, В.Б. Сергиенко³¹ Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация;² Институт теоретической и прикладной механики имени С.А. Христиановича, Новосибирск, Российская Федерация;³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В области радионуклидной визуализации клинические исследования на людях *in vivo* ограничены из-за лучевой нагрузки и этических норм, поэтому всё возрастающее значение приобретают методы математического моделирования и имитационных компьютерных испытаний *in silico*, основанные на цифровых моделях. В англоязычной литературе этот подход получил название «Virtual clinical trials».

Цель — развитие программных средств для имитационного моделирования радионуклидной визуализации перфузии миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещённой с компьютерной томографией, с использованием радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc-МИБИ, а также проведение исследований, направленных на повышение точности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Материалы и методы. Разработан программный комплекс «Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещённой с компьютерной томографией, в ядерной кардиологии» с использованием цифровых моделей пациента, сканера и оценки состояния миокарда с помощью цифровых изображений левого желудочка в виде «полярной карты». Выполнена верификация программного комплекса путём сравнения с клиническими данными, полученными в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии имени академика Е.И. Чазова (Москва). Проведены имитационные компьютерные испытания, в которых исследовалась точность оценки состояния миокарда в зависимости от подхода к нормализации полярной карты и учёта корректирующих факторов в алгоритме реконструкции.

Результаты. Результаты имитационных испытаний показали, что оценка перфузии миокарда левого желудочка существенно зависит от метода нормализации полярной карты и учёта корректирующих факторов в алгоритме реконструкции. Наиболее точные оценки были получены при расчёте коэффициента нормализации по усреднённому значению активности в нормальной зоне миокарда. Показано, что распространённый подход к нормализации по пикселю с максимальной интенсивностью может приводить к ошибкам. Результаты «виртуальных» испытаний полностью соответствовали клиническим наблюдениям.

Заключение. Переход от относительных нормализованных значений накопления активности в миокарде к абсолютным количественным оценкам может снять существующие ограничения и неопределённости и является главным условием повышения диагностической точности метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещённой с компьютерной томографией, в ядерной кардиологии.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с компьютерной томографией; ядерная кардиология; математический фантом; математическое моделирование.

Как цитировать:

Денисова Н.В., Гурко М.А., Колинко И.П., Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Виртуальная платформа для имитационного компьютерного моделирования радионуклидной визуализации в ядерной кардиологии. Сравнение с клиническими данными // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 492–508. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD595696>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD595696>

Virtual platform for computer simulation of radionuclide imaging in nuclear cardiology: Comparison with clinical data

Natalya V. Denisova^{1,2}, Mikhail A. Gurko^{1,2}, Inna P. Kolinko^{1,2}, Alexey A. Ansheles³, Vladimir B. Sergienko³

¹ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation;

² Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Novosibirsk, Russian Federation;

³ National Medical Research Centre of Cardiology Named After Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In radionuclide imaging, in vivo human clinical studies are limited because of radiation exposure and ethical concerns; therefore, mathematical modeling and in silico computer simulations based on digital models are becoming increasingly important. In the English-language literature, this approach is called “virtual clinical trials.”

AIMS: This study aimed to develop software tools for the simulation of radionuclide visualization of myocardial perfusion by single-photon emission computed tomography combined with computed tomography using ^{99m}Tc-MIBI as the radiopharmaceutical and perform studies aimed at improving the accuracy of single-photon emission computed tomography.

MATERIALS AND METHODS: A software package “Virtual platform for simulations of single-photon emission computed tomography combined with computed tomography method in nuclear cardiology” was developed using digital patient models, a scanner, and assessment of the state of the myocardium using digital images of the left ventricle in the form of a “polar map.” Verification of the software package was performed by comparison with clinical data obtained at the National Medical Research Center of Cardiology Named After Academician E.I. Chazov (Moscow). Simulation computer tests were performed, in which the accuracy of assessing the state of the myocardium was assessed, depending on the approach to normalizing the polar map and corrective factors in the reconstruction algorithm.

RESULTS: The results of the simulation tests revealed that the assessment of left ventricular myocardial perfusion significantly depended on the method of normalizing the polar map and considered corrective factors in the reconstruction algorithm. The most accurate estimates were obtained by calculating the normalization coefficient from the average value of activity in the normal zone of the myocardium. The common approach to pixel normalization with maximum intensity can lead to errors. The results of the virtual trials were fully consistent with clinical observations.

CONCLUSIONS: The transition from relative normalized values of activity in the myocardium to absolute quantitative estimates may eliminate existing limitations and uncertainties and is the main condition for improving the diagnostic accuracy of single-photon emission computed tomography combined with computed tomography in nuclear cardiology.

Keywords: single-photon emission computed tomography combined with computed tomography; nuclear cardiology; mathematical phantom; mathematical simulation.

To cite this article:

Denisova NV, Gurko MA, Kolinko IP, Ansheles AA, Sergienko VB. Virtual platform for computer simulation of radionuclide imaging in nuclear cardiology: Comparison with clinical data. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):492–508. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD595696>

Received: 22.09.2023

Accepted: 31.10.2023

Published online: 16.11.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD595696>

核心脏病学放射性核素成像模拟计算机建模虚拟平台。与临床数据比较

Natalya V. Denisova^{1,2}, Mikhail A. Gurko^{1,2}, Inna P. Kolinko^{1,2}, Alexey A. Ansheles³, Vladimir B. Sergienko³

¹ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation;

² Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Novosibirsk, Russian Federation;

³ National Medical Research Centre of Cardiology Named After Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

简评

论证。在放射性核素成像领域，人体临床试验（in vivo）因辐射负荷和伦理规范而受到限制。因此，数学建模方法和模拟计算机试验（in silico）方法越来越重要。这些方法以数值模型为基础。在英文文献中，这种方法被称为“Virtual clinical trials”（虚拟临床试验）。

该研究的目的是利用放射性药物^{99m}Tc-MIBI，开发单光子发射计算机断层扫描及计算机断层扫描对心肌灌注进行放射性核素成像模拟建模的软件工具；开展旨在提高单光子发射计算机断层扫描准确度的研究。

材料与方法。我们开发了“核心脏病学单光子发射计算机断层扫描及计算机断层扫描方法模拟测试虚拟平台”综合软件。开发综合软件的时候，我们使用了患者、扫描仪的数字模型和心肌评估，心肌评估是使用“极坐标靶心图”形式的左心室数字图像进行的。通过与临床数据对比，对软件系统进行了验证。临床数据是在以E. I. CHAZOV院士命名的国家心脏病学医学研究中心（NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE OF CARDIOLOGY NAMED AFTER ACADEMICIAN E. I. CHAZOV，莫斯科）获得的。我们还进行了模拟计算机测试，在测试期间研究了心肌评估的准确度，这取决于极坐标靶心图归一化的方法和重建算法中校正因子的考虑。

结果。模拟测试结果表明了，左心室心肌灌注的评估很大程度上取决于极坐标靶心图归一化的方法和重建算法中校正因子的考虑。使用心肌正常区域活动的平均值计算归一化因子时，估算结果最为准确。结果表明了，用强度最大的像素进行归一化的常见方法会导致误差。“虚拟”测试的结果与临床观察完全一致。

结论。从心肌活性累积的相对归一化值过渡到绝对定量估计值，可以消除现有的局限性和不确定性，是提高核心脏病学中单光子发射计算机断层扫描及计算机断层扫描方法诊断准确度的主要条件。

关键词：单光子发射计算机断层扫描及计算机断层扫描；核心脏病学；数学模型；数学建模。

引用本文：

Denisova NV, Gurko MA, Kolinko IP, Ansheles AA, Sergienko VB. 核心脏病学放射性核素成像模拟计算机建模虚拟平台。与临床数据比较。 *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):492–508. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD595696>

收到: 22.09.2023

接受: 31.10.2023

发布日期: 16.11.2023

论证

单光子发射计算机断层成像及计算机断层扫描相 (SPECT/CT) 是一种现代核医学诊断方法。它作为心血管疾病患者的临床检查标准已被广泛采用[1]。通过SPECT/CT方法,可以观察到不可逆转的致命损伤之前的心肌灌注(供血)障碍。检查时,向患者静脉注射放射性药物(RP),该药物在心肌中的分布与血流量成比例,并反映心肌的灌注状态。放射性药物只在健康的心肌细胞中积聚,因此是心肌功能正常的标志。

单光子发射计算机断层成像方法的基础是评估左心室心肌细胞中放射性药物积累的不规则性。左心室可视化以切片和“极坐标图”模式进行。极坐标图使用图形的数字化表示,它在一个平面图像中覆盖左心室心肌的整个表面,并可量化正常灌注区域、病变的分布和严重程度。几乎在同一时间,3个商业软件包被开发出来,用于以极坐标图的形式表示左心室:

- 4D-MSPECT (美国密歇根州密歇根大学医学中心) [2];
- ECTb Emory's Cardiac Toolbox (美国亚特兰大埃默里大学) [3];
- Quantitative Perfusion SPECT (QPS) (美国洛杉矶Cedars-Sinai医疗中心) [4]。

目前,这三种软件包均已标准化,并广泛应用于临床单光子发射计算机断层成像系统。然而,根据文献,这些软件包对心肌状态的定量评估各不相同[5]。G. Germano的一篇社论[6]指出,虽然使用不同软件包得出的最终结论基本一致,但在量化心肌灌注方面,软件包之间存在显著差异。

问题是:获得的估计值有多准确,它们在多大程度上符合放射性药物在心肌中的真实分布?为了分析单光子发射计算机断层成像方法在核心脏病学中的准确性,需要进行研究,将重建左心室心肌图像的极坐标图与已知放射性药物分布的模型参考极坐标图进行比较评估。此类研究是在临床环境中使用真实模型 (in vitro) 进行的,但在进行数十、数百项研究时,由于成本高和研究人员的辐射负担,它们受到限制。此外,使用真实模型进行的研究无法涵盖各种临床病例。一个值得考虑的替代方法是使用数字拟人模型模拟不同体质的病人以及不同位置和大小病变,进行计算机模拟 (in silico)。计算机模拟试验包括使用SPECT/CT方法检查的所有连续阶段,从放射性药物在患者器官中的分布到使用极坐标图对灌注进行半定量评估。这种被称为“虚拟临床试验”的方法在过去二十年中一直在世界高科技核医学中心积极发展[7]。在俄罗斯,此类研究最近才开始发展[8, 9]。

目的

这项研究的目的是开发一个“用于核心脏病学SPECT/CT方法模拟测试虚拟平台”软件包,使用患者、扫描仪和基于极坐标图形式的左心室数字

表征的心肌状态估计的数字模型。在模拟计算机实验中,首次研究了左心室心肌灌注状态的半定量评估与极坐标图归一化方法的关系,以及在重建算法中考虑校正因素。

材料和方法

利用患者、扫描仪的数字模型以及极坐标图形式的左心室数字图像对心肌状态的评估,创建了“用于核心脏病学SPECT/CT方法模拟测试虚拟平台”的综合软件。该软件包采用模块化结构,目前包括4个模块,模拟从注射的放射性药物(钨-99m-甲氧基异丁基异腈配合物, ^{99m}Tc -MIBI)在患者器官中的分布到基于极坐标图法评估左心室心肌灌注的所有连续检查阶段:

- 虚拟病人程序;
- 虚拟断层扫描程序;
- 图像重建算法程序;
- 极坐标图程序。

虚拟病人程序

本文使用了拟人化的数学幻影,既是先前在理论与应用力学研究所(新西伯利亚)开发的躯干数学模型(MMT) [9, 10]。躯干数学模型的每个器官都是根据描述适当三维图形(平面、圆锥、圆柱体、抛物面、椭圆体等)的解析几何方程建立的。布尔逻辑运算符用于对这些图形进行叠加、交叉和截断操作,以创建描述器官轮廓的复杂几何组合,接近图谱图像[11]。幻影图像以 $64 \times 64 \times 64$ 或 $128 \times 128 \times 128$ 尺寸的数字阵列表示。

事实上,躯干数学模型是根据解析几何方程创建的矢量模型。这些方程描述了分隔具有不同形态特征的结构表面(边界)。通过改变几何图形的参数,可以创建不同解剖结构和不同位置的幻影。在这项研究中,我们使用了一个普通男性病人的解剖模型,病人处于双臂向上举起的姿势。模型包括躯干、胸骨系统、肺、心、脾、胃、肾。肠道以大肠为模型。对于核医学诊断任务,通常不需要精细的解剖结构细节。躯干数学模型不考虑心跳和呼吸变化。原则上,这种模型对应于现代SPECT/CT系统在相位模式下的扫描,并去除心脏和呼吸运动。该模型如图1所示。

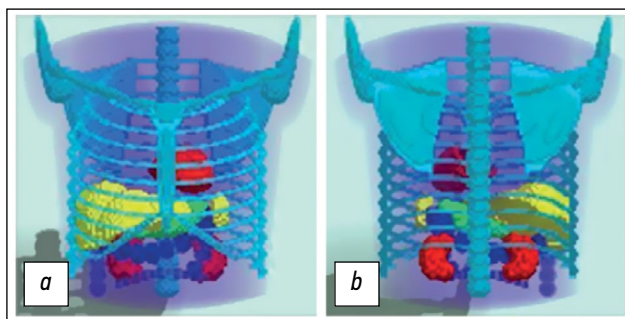


图1. 躯干的三维数学模型,模拟一名普通男性患者双臂上举姿势的解剖结构:a——前视图;b——后视图。该模型以 $128 \times 128 \times 128$ 的离散形式表示。

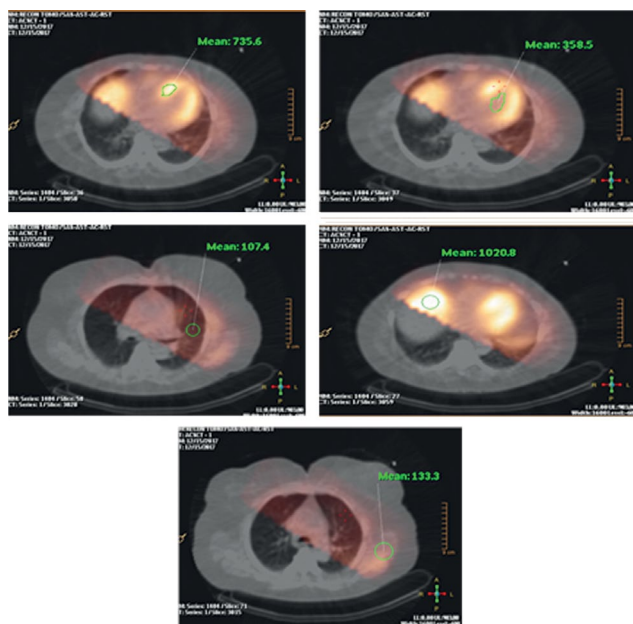


图2. 临床数据。患者胸部器官中^{99m}Tc-MIBI放射性药物累积的相对值（脉冲/象素）。这些图像是患者在俄罗斯联邦卫生部联邦国家预算机构“以E. I. Chazov院士命名的国家心脏医学研究中心”的Philips BrightView XCT设备上接受单光子发射计算机断层成像与计算机断层扫描检查时获得。

在核医学领域的模拟研究中，起主要作用的不是病人的解剖结构，而是放射性药物在各器官中的分布情况。虚拟病人程序利用^{99m}Tc-MIBI分布的临床数据，在躯干数学模型中生成放射性药物累积的三维图（“活动图”）。例如，图2显示了一名真实病人的临床重建单光子发射计算机断层成像图像，其中标有以脉冲/象素为单位的不同器官的活动值。这些数据是患者在俄罗斯联邦卫生部联邦国家预算机构“以院士E. I. Chazov(以下简称Chazov院士国家心脏病学医学研究中心)命名的国家心脏医学研究中心”使用 BrightView XCT SPECT/CT系统（荷兰Philips）对患者进行检查时获得的。这些数值可能因人而异。在本研究中，表1中的数值用于创建躯干数学模型模体的活动图。每个器官内的活动分布均匀，但模拟LV心肌缺血性损伤的情况除外。

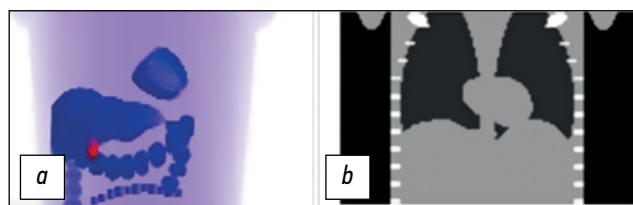


图3. *a*——放射性药物累积图：根据躯干数学模型计算的^{99m}Tc-MIBI相对浓度值的三维分布。该图以128×128×100的离散形式表示；*b*——根据躯干数学模型生成的衰减校正图。该图以128×128×100的离散形式表示。图中显示的是中心纵切面。

图3显示了躯干数学模型模体的活动图。图像是根据伽马相机的大小进行“裁剪”的。肺，肾，脾，胃没被分离出来，因为它们的放射性药物浓度与软组织中的几乎相同，因此没有突出显示。左心室、肝脏、胆囊和肠襻清晰可见。心脏模型只用左心室表示，因为右心室壁厚度较小，在单光子发射计算机断层成像图像上几乎看不到。

在临床检查中，为了考虑伽马射线在不同密度的生物组织中的衰减校正，计算机断层扫描数据被用来生成病人的个人三维“衰减校正图”衰减校正。在这项研究中，衰减校正图是为躯干数学模型模体生成的，其中包括物质密度的主要差异。考虑了三种不同密度的介质：肺（空气）、软组织（水）和骨骼。表2给出了本文中使用的140keV伽马射线的衰减校正系数值 [12]。

因此，虚拟病人程序创建了3个模型：一个拟人化的躯干数学模型解剖模型、一个活动图和一个衰减校正图。

虚拟断层扫描程序

“虚拟断层扫描仪”程序模拟对“虚拟患者”进行SPECT/CT扫描。使用蒙特卡罗统计建模方法计算原始投影数据。用数学术语来说，这个阶段可以称为直接问题的解决方案：即考虑伽马射线从给定空间源穿过不同密度物质的问题。解决这类问题主要有两种方法。

第一种方法基于求解描述伽马射线在物质中传播的输运方程，以及计算伽马射线通过准直器探测器系统时的几何近似值。然而，这种方法需要额外的特殊“噪声”程序，以考虑到数据的泊松特性。

表1. ^{99m}Tc-MIBI放射性药物在数学躯干模型模型器官中累积的值

器官名称	^{99m} Tc-MIBI放射性药物的累积相对值, 脉冲/象素
软组织	130
肺	100
肝脏	900
心脏	750
大肠	1000
胆囊	2500

表2. 能量为140keV的伽马辐射（锝）的衰减校正系数值

器官（环境）	能量为140keV的伽马射线的衰减校正系数值, 1/cm
软组织（水）	0.15
肺（空气）	0.04
骨骼	0.28

第二种方法是以蒙特卡洛方法为基础的统计方法。这种方法意味着在描述物理过程的各种分布的统计建模方法中使用随机（伪随机）数发生器。例如，这些分布包括Poisson分布（放射性衰变、自由路径长度）、Klein-Nishina-Tamm分布（散射光子的角度分布）和Gaussian分布（探测系统的各种波动）。

原始数据采集建模分几个阶段进行：

1. 伽玛源发射伽玛量子；
2. 辐射在物质中的传输；
3. 探测器响应的形成。

在源发射伽马射线的模拟阶段，根据给定的分布，伽马射线的坐标、方向、能量等变化特征产生。在模拟 ^{99m}Tc -MIBI辐射源时，粒子发射方向的分布被假定为在整个实体角上均匀分布，能量分布由一个值等于140.5keV的delta函数给出。伽马射线发射坐标的分布由“活动图”给出。

通过物质进行辐射传输的建模阶段是最耗时的。必须准确地选择物理过程的描述模型，并在算法上准确地实现它们。在这项研究中，我们使用了自己开发的软件，该软件采用了几种成熟的算法来模拟伽马量子传播及其与物质相互作用的影响。

伽马量子与物质相互作用的截面数据库采用了NIST XCOM数据库[13]。伽马量子穿过物质时的三种主要相互作用被考虑在内：光效应、康普顿效应和相干散射。康普顿效应和相干散射的散射角指示用Geant4模拟包（Geant4 Collaboration）[14]中的低能电磁模型“Livermore”中描述的算法进行了模拟。

伽马射线的传播是通过几种算法的组合来实现的。如果此时伽马射线量子所在的体积是不均匀的（即体素或参数定义），则采用最大横截面法（Woodcock Tracking）生成自由路径长度[15]。在均匀体积的情况下，自由路径长度根据指数衰减校正定律生成。这些方法输出的自由路径长度与粒子离开该体积或进入另一体积前的路径长度进行比较，后者是通过寻找光束与几何图形交叉点的算法计算得出。

本项研究计算了伽马量子通过Low Energy High Resolution (LEHR)的情况。通过与相应的临床数据进行比较，验证了投影数据的计算方法。图4显示了蒙特卡罗生成的原始数据：左前斜（a）、额斜（b）、右前斜（c）和左外侧（d）投影。计算投影时考虑了虚拟病人的 ^{99m}Tc -MIBI积累图和衰减校正图（见图3）。为便于比较，图中显示了患者在国家心脏医学研究中心设备上通过PhilipsBrightView XCT进行SPECT/CT检查时获得的类似临床投影。这些投影上的左心室心肌图像非常一致。

图像重建算法程序

在现代商用SPECT/CT系统中，图像重建问题是通过基于Maximum Likelihood Expectation Maximization (MLEM)统计方法[16]及其加速版本Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM)的算法来解决的：

$$\tilde{f}_j^{n+1} = \frac{\tilde{f}_j^n}{\sum_i a_{ij}} \sum_i \frac{g_i a_{ij}}{\sum_k a_{ik} \tilde{f}_k^n} \quad (1)$$

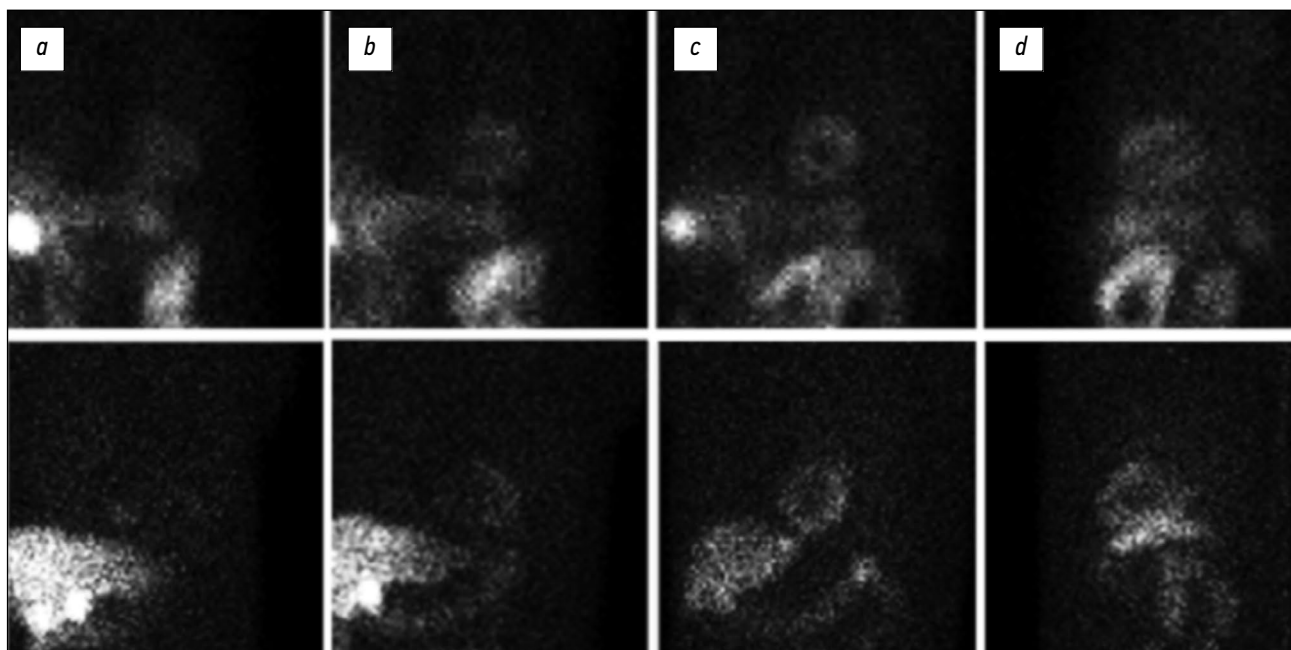


图4. 病人检查时在临床条件下获得的投影（上图）与使用虚拟病人的三维活动图通过蒙特卡罗法计算得出的投影（下图）的对比：a——左前斜投影；b——额部投影；c——右前斜投影；d——左外侧投影。临床数据是在俄罗斯联邦卫生部联邦国家预算机构“以院士E. I. Chazov的国家心脏医学研究中心”的Philips BrightView XCT设备上通过单光子发射计算机断层成像检查病人时获得。

其中:

- f_j^{n+1} 和 f_j^n , 在迭代过程的第(n+1)-步和第n步中第j个像素的活动值(脉冲/像素);
- g_i , 检测器第i个像素上记录的脉冲数;
- a_{ij} 是一个系统矩阵, 描述了在累积图的第j个像素中发射的光子在探测器的第i个像素中记录的概率。

第一步, 假定分布是均匀的。

使用自行开发的软件“图像重建算法”计算了一个系统矩阵, 这个系统矩阵考虑了伽马辐射通过生物组织和准直器-探测器系统时产生的物理效应。重建图像的质量取决于系统矩阵计算的准确性。系统矩阵的元素用以下形式表示:

$$a_{ij} = P_{jk}^{att} \times P_{ki}^{col-det} \quad (2)$$

其中:

- P_{jk}^{att} 确定在活动图的第j体素中发射的光子穿过虚拟患者的生物组织并到达准直器表面的第k像素的概率。换句话说, 这个变量描述了伽马射线在生物组织中散射造成的衰减校正效应。在英文文献中, 这种效应用 Attenuation Correction (AC) 术语来描述;
- $P_{ki}^{col-det}$ 决定光子通过准直器并在探测器k像素中记录为脉冲的概率。换句话说, 这个变量描述了通过准直器和探测器晶体的效果, 考虑了点扩散函数。在英文文献中, 这种效应用 Resolution Recovery (RR) 术语来描述。

图5显示了躯干数学模型模体 ^{99m}Tc -MIBI积累图的部分片段, 以及OSEM算法利用虚拟断层扫描程序(见图4)计算的数据重建的结果。为便于比较, 我们提供了一张类似的临床图像。该图像是在Chazov院士国家心脏病学医学研究中心检查真实患者的心肌灌注时使用Astonish算法获得的。

极坐标图程序

由于现有商业极坐标图软件包的封闭形式, 无法改变其参数, 因此许多研究小组在研究中使用自己开发的软件[17-20]。最早的极坐标图生成程序之一是比利时鲁汶天主教大学(Catholic University of Leuven)为计算机模拟研究而开发的[17], 并在后来A. Turco等人的研究中使用。

日本金泽大学的一个研究小组提出了三种标准软件包的替代方案[18]。他们在研究中注意到,

使用不同的软件包(4D-MSPECT、ECTb、QPS)对同一患者的诊断结果是不同的, 因此开发了自己的开源软件产品, 以进一步规范研究。在俄罗斯, 由圣彼得堡的E. Kotina领导的研究小组开发了极坐标图[19]。

图6显示了Chazov院士国家心脏病学医学研究中心放射科使用QPS软件包获得的临床图像示例。第一列(左边)显示的是压力测试(stress)后的切片模式图像, 第二列显示的是静息(rest)时的相同研究。在断层切片模式下, 数据以三个截面显示: 垂直长轴(Vertical Long Axis, VLA)、水平长轴(Horizontal Long Axis, HLA)和短轴(Short Axis, SAX)。第三列显示百分比模式下的极坐标图(从上到下依次为负荷图、静息图和差图)。第四栏显示左心室的三维图像。

这项研究开发了一种接近商业QPS方案的极坐标图制作方法。对左心室图像进行手动分割、确定主轴及其旋转。为了消除与划线相关的潜在误差, 本研究使用了由模型定义的心外膜和心内膜表面。如图7所示, 左心室图像被转移到一个单独的文件中, 并沿长轴分成若干层。下一步是收集各层的累积活动值(脉冲/像素)。累积活动的分布与心肌灌注水平成正比, 以圆形轮廓的形式在各层依次提取。数据采集可以用两个嵌套循环来表示: 第一个循环从左心室顶部(基底部分)到底部(心尖部分)逐层下降, 而第二个循环则收集横截面每个区域的累积活动值数据。计算心肌厚度和切片每个扇区的平均值。正如A. Turco等人的研究[20]中指出, 与按心肌厚度最大值计算累积值相比, 这种计算累积活动的方法提高了准确性。这种计算累积活动的方法比按心肌厚度的最大值计算累积值更精确。每个切片分为多少个区段是自动计算的, 取决于左心室的形状和大小。如图7所示, 每个切面的累积活动值通过同心圆环投影到极坐标图上, 这样左心室基底部分对应外环, 心尖部分对应内环。

“虚拟”研究

计算机软件测试的方法

通过SPECT/CT使用 ^{99m}Tc -MIBI进行心肌灌注研究的所有连续阶段, 从放射性药物在患者器官中的分布到极坐标图上的灌注评估, 均在计算机模拟中进行计算。首先, “虚拟病人”程序使用躯干数学模型解剖模型计算放射性药物分布。虚拟病人扫描过程的模拟是由“虚拟断层扫描仪”

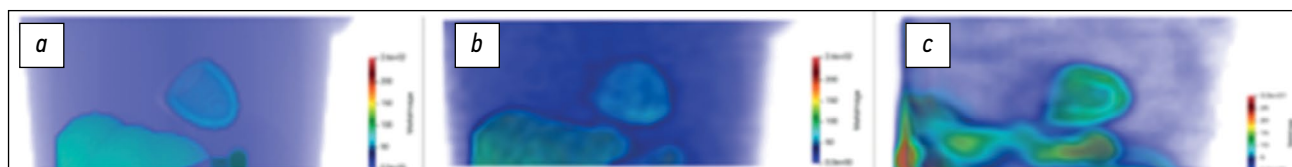


图5. ^{99m}Tc -MIBI放射性药物在胸部器官中的分布: a——模型; b——重建; c——临床病例。临床病例是患者在俄罗斯联邦卫生部联邦国家预算机构“以E. I. Chazov院士命名的国家心脏医学研究中心”接受单光子发射计算机断层成像检查时获得。

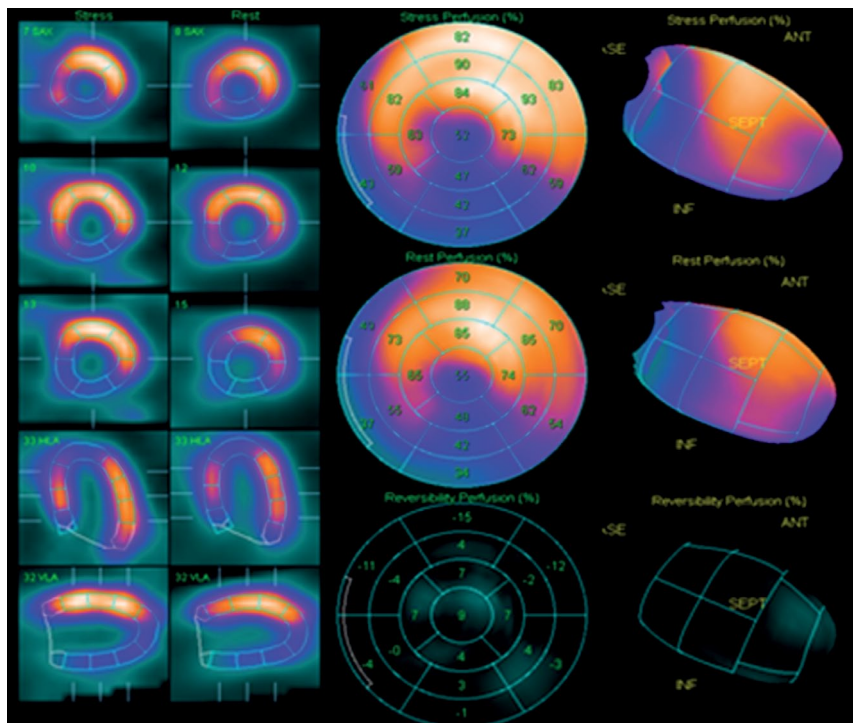


图6。单光子发射计算机断层成像心肌灌注临床检查结果图示。图像是在俄罗斯联邦卫生部联邦国家预算机构“以E. I. Chazov院士命名的国家心脏医学研究中心”对患者进行检查时使用QPS软件包获得的。

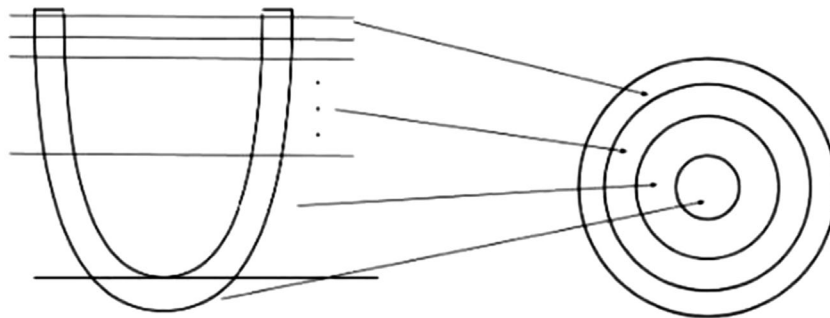


图7。左心室模型垂直长轴（VLA，左侧）的横截面被分为短轴（SAX）层，每个横截面的累积活动值被同心环投射到极坐标图上，左心室基底部分对应外环，心尖部分对应内环（箭头表示每层投射到极坐标图上的位置）。

程序使用蒙特卡罗方法进行的。数据采集参数近似于临床参数，并根据欧洲核医学协会（EANM）协议[21]确定。伽马相机的转弧度为180度，从左斜后投影到右斜前投影。数据记录以圆形轨道逐步进行模拟。投影次数（ $n=32$ ）和每个视图的曝光时间（15秒）均按照 Philips BrightView XCT的标准临床方案进行。蒙特卡罗模拟在每个角度记录了约100000个脉冲（counts）。原始数据记录时间内记录的脉冲总数为400万个。根据标准OSEM算法（8subsets, 2iterations）计算出的投影数据用于图像重建。然后，使用极坐标图程序，以切片和极坐标图的形式表示左心室三维图像，并计算心肌灌注的半定量评估。通过将重建的左心室心肌图像的极坐标图与参考极坐标图（具有已知预定放射性药物分布的虚拟患者）进行比较，分析了单光子发射计算机断层成像方法的准确性评估。

研究的问题

在模拟计算机软件测试中，根据极坐标图归一化的方法以及重建算法中校正因素的考虑，研究了评估心肌灌注的准确性。

心肌灌注评估对极坐标图归一化方法的依赖性对放射性药物分布均匀性的评估是在对重建的左心室图像进行制图的基础上进行的，制图形式为标准极坐标图，共有17个片段。在临床研究中，对左心室心肌灌注状态的总和静息评分（SRS）、总应激评分（SSS）和总和差异评分（SDS）等指标进行了评估。在数学建模中，假定放射性药物分布与静息模式相对应。在本研究中，计算百分比模式下的局部相对灌注值（归一化）和总静息评分分数时采用了文献中描述的以下三种方法：

A. 估算 S_{max}

这种方法最为普遍，是4D-MSPEC[2]、ECTb[3]和QPS[4]程序计算极坐标图的基础。在极坐标图

表3. 左心室心肌灌注评估

病变的严重程度	分数	区段灌注量（相对于最大值）
定额	0	≥70%
初始灌注障碍	1	50 - 69%
中度灌注障碍	2	30 - 49%
严重灌注障碍	3	10 - 29%
缺乏灌注	4	<10%

上，活动值最大的像素被选中并赋值100%。其他像素则根据其其与最大值的比例分配相应的百分比。然后确定每个区段的平均累积值（百分比）及其总和 S_{max} （即总和静息评分指标）。

B. 估算 S_{90}

为尽量减少假“热点”的影响，Cedar-Sinai AutoQUANT QPS/QGS v. 7.2软件包用户手册建议对极坐标图进行归一化处理，使第90百分位数等于100%。然后计算每个扇区的平均累积值（百分比）及其总和 S_{90} 。

C. 估算 S_{norm}

在最近的一份出版物（2019年）中，E.V.Garcia等人[22]介绍了商业程序4D-MSPEC[2]、ECTb[3]和QPS[4]（2007年）作者对极坐标图分布归一化的建议：使用的100%值不是最大强度值，而是“左心室内最正常区域的灌注强度”。所有高于和等于正常强度的像素值都等同于100%，其余的按比例计算。计算每个扇区的平均累积值及其总和 S_{norm} 。K.Okuda和等人[18]的研究还建议根据心肌正常区域的平均强度值进行归一化。同时在正常区域下，假设根据完整数据样本计算具有第80(±10)百分位强度值的像素群。

在所有三种方法中，极坐标图的每个区域都以百分比模式表示的放射性药物累积平均值计算了。灌注量根据表3中的阈值进行评估，表3是一个标准模板。根据获得的累积百分比值，每个区域被分配一个从0到4的分数，然后将这些分数相加。因此，结果就是总分（类似于总和静息评分）。

心肌灌注估算与图像重建算法中校正因子的关系

在俄罗斯和世界范围内，有大量没有计算机断层扫描辅助的单光子发射计算机断层成像设备在运行。在计算机模拟试验中，对重建算法中考虑和不考虑衰减校正的心肌灌注评估进行了对比分析。在用衰减校正(AC)重建图像时，公式(2)中的 P_{jk}^{att} 值是根据衰减校正图为每个零体素单独计算的。

在不考虑衰减校正(non-AC)的计算机建模中， $P_{jk}^{att}=1$ 。对于重建的左心室心肌图像，分别创建极性衰减校正图和非衰减校正图。

EANM手册[21]指出，将点源图像的“分辨率恢复”效果(Resolution Recovery, RR)纳入重建算法的问题需要进行全面的模型研究。本文在计算机模拟测试中对有分辨率恢复(RR)和非分辨率恢复(non-RR)重建模式下获得的极图进行了对比分析。

结果

研究对象

两名虚拟患者参加了计算机模拟测试：一名患者心脏健康，另一名患者左心室心肌前外侧区域有缺血性病变。对于这些病例，虚拟病人程序根据躯干数学模型设置了适当的 ^{99m}Tc -MIBI积累图或活动图。

在第一个病例研究中，使用在左心室心肌中均匀分布 ^{99m}Tc -MIBI活性的躯干数学模型作为虚拟病人。该模型的参考极坐标图如图8所示。它是均匀的，与归一化方法无关。在每个区域，放射性药物累积的相对值均为100%，参考总和静息评分灌注分数(S^{ref})为0。

在第二个病例研究中，研究对象是一名左心室心肌缺血病变的虚拟患者。在数学躯干数学模型的 ^{99m}Tc -MIBI积累图中，添加了左心室前外侧区域的缺损，其形式为放射性药物累积值降低的病灶。根据上述归一化方法绘制的参考极坐标图(A、B和C)见图12。这些极坐标图的总和静息评分灌注估算值各不相同，但差别很小：

$$S_{max}^{ref} = 6; S_{90}^{ref} = 5; S_{norm}^{ref} = 6.$$

计算机测试的总体方案如下。对虚拟患者进行模拟扫描后，使用OSEM算法(含或不含校正因子)进行图像重建。在重建图像上对左心室进行分割，并根据A、B和C方法创建三种极坐标图。

主要研究成果

病例1：左心室心肌健康的虚拟患者

该病例的参考极坐标图如图8所示，参考总和静息评分估计值： $S^{ref}=0$ 。图9显示的是考



图8. 一位心肌健康(正常)的虚拟患者的左心室心肌灌注参考极坐标图。SRS(总和静息评分)值：

$$S_{max}^{ref} = S_{90}^{ref} = S_{norm}^{ref} = 0.$$

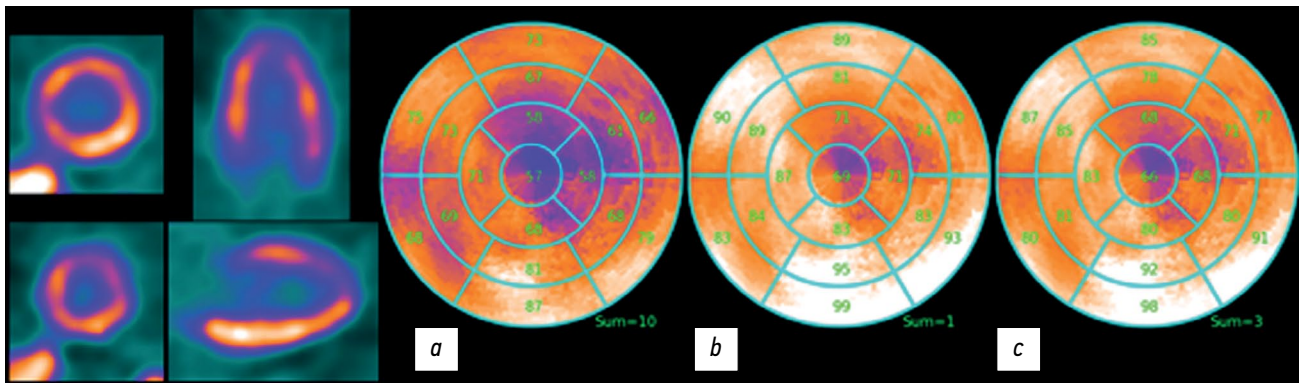


图9. AC/RR. 重建左心室心肌灌注图像的极坐标图。用衰减校正 (AC) 和分辨率恢复 (RR) 进行重建。三种极坐标图计算方法的总和静息评分 (SRS) 值: $a - S_{\max}=10$; $b - S_{90}=1$; $c - S_{\text{norm}}=3$ 。

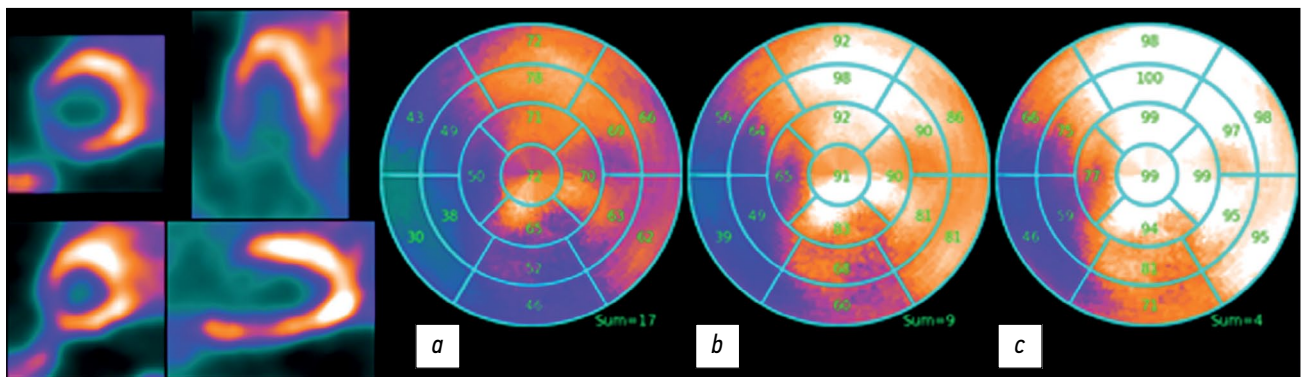


图10. Non-AC/RR. 重建左心室的极坐标图。重建时未进行衰减校正 (non-AC), 但进行了分辨率恢复 (RR)。总和静息评分 (SRS) 值: $a - S_{\max}=17$; $b - S_{90}=9$; $c - S_{\text{norm}}=4$ 。

虑了衰减校正和分辨率恢复 (AC/RR) 后重建得到的极坐标图。极坐标图根据方法 A、B 和 C 进行了归一化处理。由于重建误差, 活动分布看起来不再均匀。在所有三幅图中, 顶端区域的活动都明显减少。这种伪影被称为假性心肌尖缺损, 经常出现在临床衰减校正图像上。不同归一化方法计算的总和静息评分灌注估计值如下: $S_{\max}=10$, $S_{90}=1$, $S_{\text{norm}}=3$ 。在这种情况下, S_{90} 和 S_{norm} 的估计值在正常范围内, S_{\max} 值被高估, 对灌注状态的估计不正确。 S_{\max} 计算值被高估也与临床经验相符。临床 c 上安装的软件使用强度最大的像素对极坐标图进行归一化处理, 正如 A. A. Ansheles 的研究 [1] 所指出的, 衰减校正图像的问题之一是, 由于不明原因, 它们的分数总和 (SSS、SRS) 可能被明显高估。

图10显示了使用OSEM算法进行图像重建时获得的极坐标图, 该算法未考虑衰减校正, 但考虑了分辨率恢复 (non-AC/RR)。这些图像在极坐标图的下部显示出活动减弱的伪影。这种伪影是 non-AC 下临床图像的典型特征。值得注意的是, 假性心尖缺损消失了, 这在临床实践中通常是在 non-AC 图像上观察到的。SRS 灌注评分的得出的汇总值如下: $S_{\max}=17$, $S_{90}=9$, $S_{\text{norm}}=4$ 。这比参考值 ($S^{\text{ref}}=0$) 高出很多。显然, non-AC 图像需要不同的模板, 以相同的模式获取。

图11显示了OSEM算法在考虑衰减校正但不考虑分辨率恢复 (AC/non-RR) 的情况下重建图像后得到的极坐标图。SRS 灌注估计值的汇总值如下: $S_{\max}=9$, $S_{90}=3$, $S_{\text{norm}}=4$ 。图9中的 AC/RR 图像和图11中的 AC/non-RR 图像看起来相似, 但 AC/RR 模式下的 SRS 评分估计值更为准确。

病例2: 左心室心肌缺血性损伤的虚拟患者

该病例的参考极坐标图见图12, 三种极坐标图归一化方法的参考 SRS 估计值差别不大, 均为 $S_{\max}^{\text{ref}}=6$; $S_{90}^{\text{ref}}=5$; $S_{\text{norm}}^{\text{ref}}=6$ 。图13显示了为一名缺血性病态虚拟患者的 AC/RR 图像计算的极坐标图。SRS 估计值: $S_{\max}=12$, $S_{90}=6$, $S_{\text{norm}}=6$ 。

图13中对 AC/RR 图像进行极坐标图归一化的三种变体重建的缺损与图12中参考极坐标图中的图像相对应, 但右心室一侧出现了一个伪影, 看起来像是真实缺损的镜像。

图14显示了通过 non-AC/RR 重建获得的极坐标图。可以看出, 与图12中的参考极坐标图相比, 缺损的尺寸较小。右下侧出现了一个假缺损, 而顶端缺损则不存在。图15显示的是在 AC/non-RR 模式下进行重建时获得的极坐标图, 其中包含衰减校正, 但未考虑分辨率恢复。缺陷边界与 AC/RR 的缺陷边界大致对应。不同极坐标图构建技术的 SRS 估计总值如下: $S_{\max}=21$, $S_{90}=10$, $S_{\text{norm}}=6$ 。

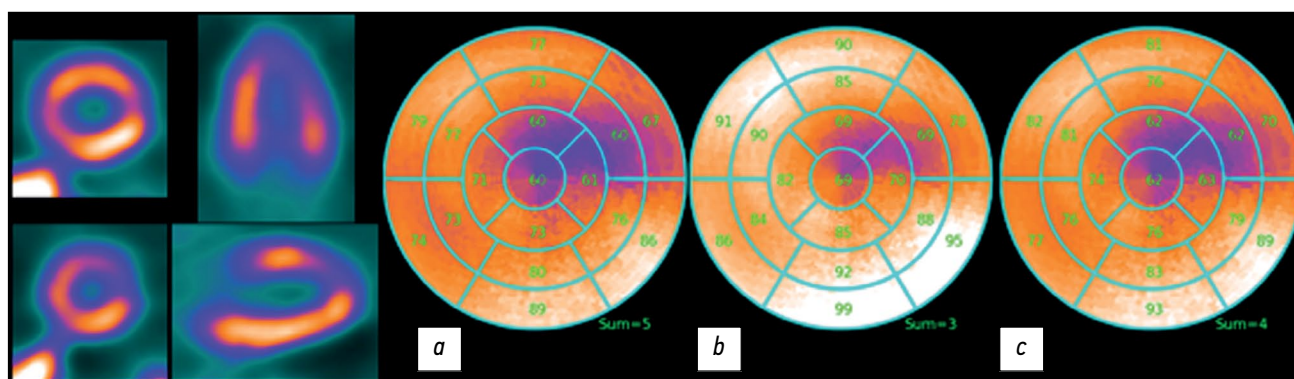


图11. AC/non-RR。重建的左心室心肌灌注图像的极坐标图。重建时进行了衰减校正 (AC)，但未考虑非分辨率恢复 (non-RR)。a — $S_{max}=9$; b — $S_{90}=3$; c — $S_{norm}=4$ 。

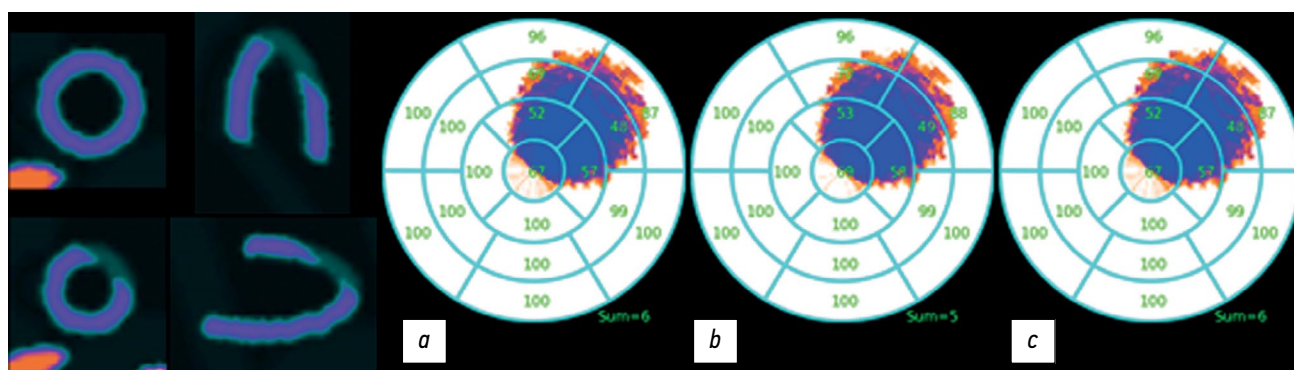


图12. 缺血性病变左心室灌注参考极值图。总和静息评分 (SRS) 值: a — $S_{max}=6$; b — $S_{90}=5$; c — $S_{norm}=6$ 。

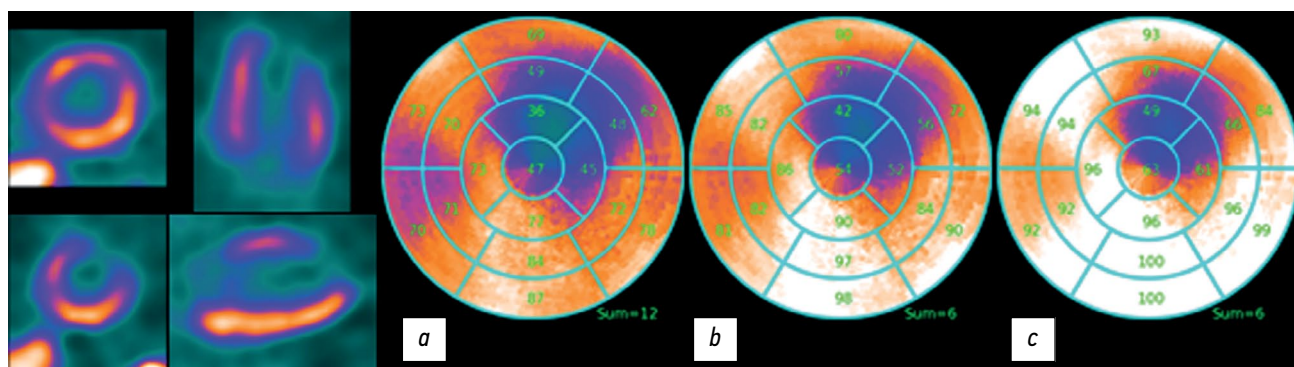


图13. 衰减校正/模糊显象。重建的左心室心肌灌注图像的极坐标图。用衰减校正校正 (AC) 和模糊显象 (RR) 进行重建。总和静息评分 (SRS) 得分: a — $S_{max}=12$; b — $S_{90}=6$; c — $S_{norm}=6$ 。

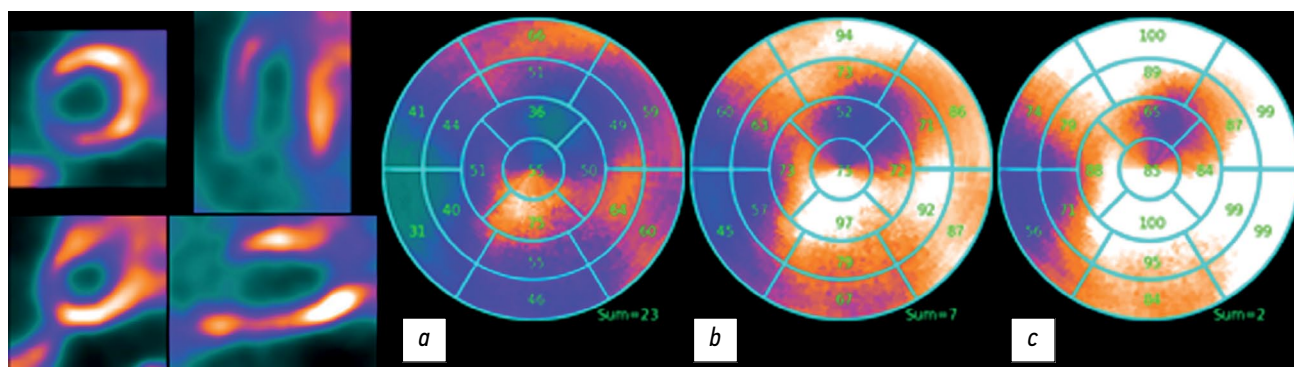


图14. Non-AC/RR。重建左心室灌注图像的极坐标图。重建时未进行衰减校正 (non-AC)，但考虑了分辨率恢复 (RR)。总和静息评分 (SRS): a — $S_{max}=23$; b — $S_{90}=7$; c — $S_{norm}=2$ 。

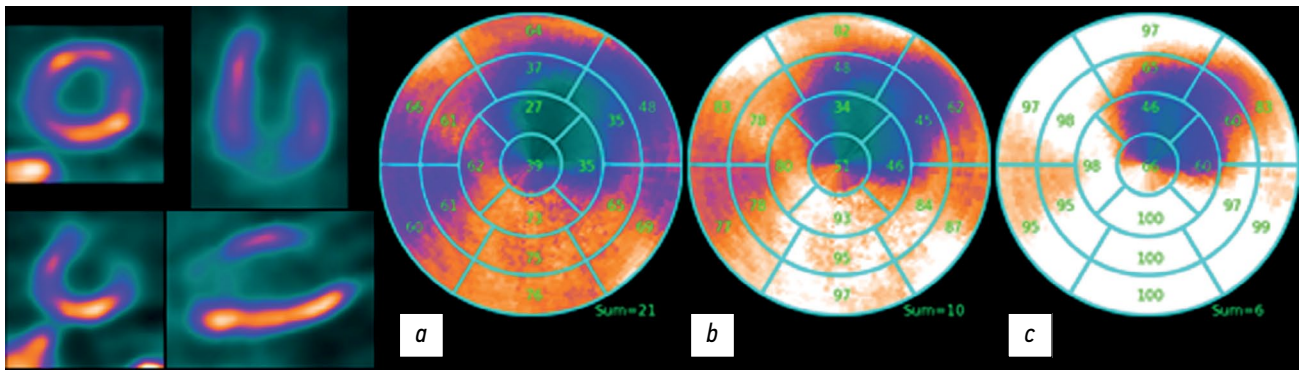


图15. AC/non-RR. 重建左心室的极坐标图。重建时进行了衰减校正，但未考虑分辨率恢复。总和静息评分（SRS）得分： $a - S_{\max}=21$ ； $b - S_{90}=10$ ； $c - S_{\text{norm}}=6$ 。

讨论

主要研究成果概述

虚拟试验结果显示完全符合临床数据。虚拟患者左心室图像重建的极坐标图显示出与真实患者临床图像相同的误差（伪影）。这些结果证实，所开发的“核心心脏病学SPECT/CT方法模拟测试虚拟平台”软件包适用于研究核心心脏病学问题。在AC/RR模式下进行重建，并根据心肌正常区域活动的平均值对极坐标图进行归一化，获得了最接近精确值的灌注和缺血灶估计值。

对研究主要成果的讨论

SPECT/CT的左心室心肌灌注图像可视化是利用泊松数据解决图像重建的反不正确问题的结果。用随机数据求解不适定问题的理论属于数学的一个年轻领域，目前仍在发展之中，因此复杂的现代重建算法“无法创造奇迹”[21]，所获得的解决方案也存在误差（伪影）。在近似临床条件的模拟数学建模中，获得了在临床图像中观察到的相同伪影。

在AC模式下使用OSEM算法重建时，所有极坐标图上都会出现假性心尖缺损，这在临床实践中是众所周知的。根据A. A. Anscheles的研究[1]，大约50%的临床病例在衰减校正校正重建中会出现这种伪影，而且很少被视为可靠的缺陷。在实践中，假性根尖缺损和根尖区小灶性病变之间的鉴别诊断可能很困难。在我们对一名心肌缺血病变的虚拟患者进行的模拟研究中，病灶病变部分叠加在假性心尖缺损区域上（图13），导致高估了缺损的严重程度。

Non-AC图像（图10和图14）显示出极坐标图下部强度降低的假象。同时，假性心尖缺损消失。这种表现是在non-AC模式下获得的临床极坐标图的典型特征。对一个缺血性左心室心肌病变病例的模拟数学模型所获得的极坐标图进行对比直观分析表明，在AC/RR模式下观察到的病变大小最接近参考值。在non-AC/RR重建中，病变面积明显缩小，这与临床观察结果相符。A. A. Anscheles的研究[23]指出，“在SRS研究中，总和静息评分和瞬时缺血面积值明显大于non-AC研究”。

模拟建模方法的优点是可以比较极坐标图每个扇区的半定量估计值，以及重建图像的SRS总参数与模板（即模型极坐标图）的比较。对比分析表明，在我们的数值实验中，左心室下壁显示了错误的活性升高值，这可能是由于肝脏的影响（这里我们指的是一种对医生来说隐藏的效应，与肝脏发射的伽马量子散射到左心室下壁有关）。这些散射光子的一部分正好进入左心室图像的探测器，可能会造成误差）。

在这种情况下，按最大像素归一化会导致出现低灌注区域。与参考极坐标图相比，SRS总估计值会增加。通过对正常区域的活动进行平均归一化，可获得最佳估计值。这一结果符合标准商业极地制图软件包作者发布的新建议[22]。

由于重建算法的局限性，在健康患者的图像中也会出现伪影。这就是为什么现代的SPECT/CT在重建左心室极坐标图上使用相对估计值的同时，也使用与标准基础比较的相对估计值，从而能够准确地识别灌注缺陷。这些研究结果表明，与重建左心室极坐标图上的相对估计值相比，比较相对估计值更值得信赖。然而，这种方法有很大的局限性：临床图像的所有采集的条件都必须与创建标准基础的条件一致。

结论

本文所取得的结果有力地证明，计算机模拟建模是辅助临床方法了解心肌灌注研究的局限性、不确定性和误差的实用工具。从心肌活性累积的相对归一化值过渡到绝对定量估计值，可以消除现有的局限性和不确定性，是提高核心心脏病学中SPECT/CT方法诊断准确性的主要条件。

ADDITIONAL INFORMATION

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. 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.

N.V. Denisova — development of the concept and planning of scientific work, drafting the manuscript, final approval of the

published version of the manuscript, development of the “Virtual Patient” and “Reconstruction Algorithms” programs; M.A. Gurko — development of the “Virtual Tomograph” program, participation in writing and editing the manuscript; I.P. Kolinko — development of the “Polar map” program; A.A. Ansheles, V.B. Sergienko — clinical data, analysis of scientific papers, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Ядерная Кардиология / под ред. В.Б. Сергиенко. Москва : Издательство ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2021.
2. Ficarò E., Lee B., Kritzman J., Corbett J. Corridor4DM: The Michigan method for quantitative nuclear cardiology // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007. Vol. 14, N 4. P. 455–465. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.06.006
3. Garcia E., Faber T., Cooke C., et al. The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: The Emory approach // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007. Vol. 14, N 4. P. 420–432. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.06.009
4. Germano G., Kavanagh P., Slomka P., et al. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: The Cedars-Sinai approach // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007. Vol. 14, N 4. P. 433–454. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.06.008
5. Wolak A. Quantitative myocardial-perfusion SPECT: Comparison of three state-of-the-art software packages // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2008. Vol. 15, N 1. P. 27–34. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.09.020
6. Germano G. Quantitative measurements of myocardial perfusion and function from SPECT (and PET) studies depend on the method used to perform those measurements // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018. Vol. 25, N 3. P. 925–928. doi: 10.1007/s12350-016-0757-z
7. Abadi E., Segars W.P., Tsui B.M.W., et al. Virtual clinical trials in medical imaging: a review // *Journal of Medical Imaging*. 2020. Vol. 7, N 4. P. 1. doi: 10.1117/1.JMI.7.4.042805
8. Denisova N.V., Ansheles A.A. A study of false apical defects in myocardial perfusion imaging with SPECT/CT // *Biomedical Physics & Engineering Express*. 2018. Vol. 4, N 6. P. 065018. doi: 10.1088/2057-1976/aae414
9. Denisova N., Ondar M., Kertesz H., Beyer T. Development of anthropomorphic mathematical phantoms for simulations of clinical cases in diagnostic nuclear medicine // *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*. 2023. Vol. 11, N 3. P. 433–441. doi: 10.1080/21681163.2022.2074308
10. Denisova N.V. Computational Phantoms for Medical Radiology // *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022. Vol. 67, N 6. P. 51–61. doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-6-51-61
11. Синельников Р.Д., Синельников А.Я., Синельников Я.Р. Атлас Анатомии Человека. Том второй. Москва : Новая волна, 2022.
12. Patton J.A., Turkington T.G. SPECT/CT Physical Principles and Attenuation Correction. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2008. Vol. 36, N 1. P. 1–10. doi: 10.2967/jnmt.107.046839
13. Seltzer S. XCOM-Photon Cross Sections Database [Internet]. Gaithersburg (MD) : NIST Standard Reference Database 8. [дата обращения: 15.10.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.nist.gov/pml/xcom-photon-cross-sections-database> doi: 10.18434/T48G6X
14. Ivanchenko V.N., Incerti S., Allison J., et al. Geant4 electromagnetic physics: improving simulation performance and accuracy. In: Caruge D., Calvin C., Diop C.M., Malvagi F., Trama J.C., editors. SNA + MC 2013 — Joint International Conference on Supercomputing in Nuclear Applications + Monte Carlo. EDP Sciences; 2014:03101. doi:10.1051/snmc/201403101
15. Behloul A., Visvikis D., Bert J. Improved Woodcock tracking on Monte Carlo simulations for medical applications // *Physics in Medicine & Biology*. 2018. Vol. 63, N 22. P. 225005. doi: 10.1088/1361-6560/aae937
16. Shepp L.A., Vardi Y. Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1982. Vol. 1, N 2. P. 113–122. doi: 10.1109/TMI.1982.4307558
17. Nuyts J., Mortelmans L., Suetens P., Oosterlinck A., de Rou M. Model-based quantification of myocardial perfusion images from SPECT // *Journal of nuclear medicine*. 1989. Vol. 30, N 12. P. 1992–2001.
18. Okuda K., Nakajima K., Hosoya T., et al. Quantification of myocardial perfusion SPECT using freeware package (cardioBull) // *Annals of Nuclear Medicine*. 2011. Vol. 25, N 8. P. 571–579. doi: 10.1007/s12149-011-0504-0
19. Ploskikh V., Kotina E. Challenges of gated myocardial perfusion SPECT processing // *Cybernetics and Physics*. 2021. Vol. 10, N 3. P. 171–177. doi: 10.35470/2226-4116-2021-10-3-171-177
20. Turco A., Nuyts J., Gheysens O., et al. Lesion quantification and detection in myocardial 18F-FDG PET using edge-preserving priors and anatomical information from CT and MRI: a simulation study // *EJNMMI Physics*. 2016. Vol. 3, N 1. P. 9. doi: 10.1186/s40658-016-0145-4
21. Verberne H.J., Acampa W., Anagnostopoulos C., et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015. Vol. 42, N 12. P. 1929–1940. doi: 10.1007/s00259-015-3139-x
22. Garcia E.V., Slomka P., Moody J.B., Germano G., Ficarò E.P. Quantitative Clinical Nuclear Cardiology, Part 1: Established Applications // *Journal of Nuclear Medicine*. 2019. Vol. 60, N 11. P. 1507–1516. doi: 10.2967/jnumed.119.229799
23. Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения // *Вестник Рентгенологии и Радиологии*. 2014. № 2. С. 5–20. doi: 10.20862/0042-4676-2014-0-2-5-20

REFERENCES

1. Ansheles AA, Sergienko VB. *Yadernaya Kardiologiya*. Sergienko VB, editor. Moscow: FGBU «NMITs kardiologii» Minzdrava Rossii; 2021. (In Russ).
2. Ficaró E, Lee B, Kritzman J, Corbett J. Corridor4DM: The Michigan method for quantitative nuclear cardiology. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14(4):455–465. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.06.006
3. Garcia E, Faber T, Cooke C, et al. The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: The Emory approach. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14(4):420–432. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.06.009
4. Germano G, Kavanagh P, Slomka P, et al. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: The Cedars-Sinai approach. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14(4):433–454. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.06.008
5. Wolak A. Quantitative myocardial-perfusion SPECT: Comparison of three state-of-the-art software packages. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2008;15(1):27–34. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.09.020
6. Germano G. Quantitative measurements of myocardial perfusion and function from SPECT (and PET) studies depend on the method used to perform those measurements. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;25(3):925–928. doi: 10.1007/s12350-016-0757-z
7. Abadi E, Segars WP, Tsui BMW, et al. Virtual clinical trials in medical imaging: a review. *Journal of Medical Imaging*. 2020;7(4):1. doi: 10.1117/1.JMI.7.4.042805
8. Denisova NV, Ansheles AA. A study of false apical defects in myocardial perfusion imaging with SPECT/CT. *Biomedical Physics & Engineering Express*. 2018;4(6):065018. doi: 10.1088/2057-1976/aae414
9. Denisova N, Ondar M, Kertesz H, Beyer T. Development of anthropomorphic mathematical phantoms for simulations of clinical cases in diagnostic nuclear medicine. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*. 2023;11(3):433–441. doi: 10.1080/21681163.2022.2074308
10. Denisova NV. Computational Phantoms for Medical Radiology. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(6):51–61. doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-6-51-61
11. Sinel'nikov RD, Sinel'nikov AY, Sinel'nikov YaR. *Atlas Anatomii Cheloveka. 2nd Volume*. Moscow: Novaya volna; 2022. (In Russ).
12. Patton JA, Turkington TG. SPECT/CT Physical Principles and Attenuation Correction. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2008;36(1):1–10. doi: 10.2967/jnmt.107.046839
13. Seltzer S. XCOM-Photon Cross Sections Database [Internet]. Gaithersburg (MD): NIST Standard Reference Database 8. [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.nist.gov/pml/xcom-photon-cross-sections-database> doi: 10.18434/T48G6X
14. Ivanchenko VN, Incerti S, Allison J, et al. Geant4 electromagnetic physics: improving simulation performance and accuracy. In: Caruge D, Calvin C, Diop CM, Malvagi F, Trama JC, editors. *SNA + MC 2013 — Joint International Conference on Supercomputing in Nuclear Applications + Monte Carlo*. doi: 10.1051/snmc/201403101
15. Behloul A, Visvikis D, Bert J. Improved Woodcock tracking on Monte Carlo simulations for medical applications. *Physics in Medicine & Biology*. 2018;63(22):225005. doi: 10.1088/1361-6560/aae937
16. Shepp LA, Vardi Y. Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1982;1(2):113–122. doi: 10.1109/TMI.1982.4307558
17. Nuyts J, Mortelmans L, Suetens P, Oosterlinck A, de Rou M. Model-based quantification of myocardial perfusion images from SPECT. *Journal of nuclear medicine*. 1989;30(12):1992–2001.
18. Okuda K, Nakajima K, Hosoya T, et al. Quantification of myocardial perfusion SPECT using freeware package (cardioBull). *Annals of Nuclear Medicine*. 2011;25(8):571–579. doi: 10.1007/s12149-011-0504-0
19. Ploskikh V, Kotina E. Challenges of gated myocardial perfusion SPECT processing. *Cybernetics and Physics*. 2021;10(3):171–177. doi: 10.35470/2226-4116-2021-10-3-171-177
20. Turco A, Nuyts J, Gheysens O, et al. Lesion quantification and detection in myocardial 18F-FDG PET using edge-preserving priors and anatomical information from CT and MRI: a simulation study. *EJNMMI Physics*. 2016;3(1):9. doi: 10.1186/s40658-016-0145-4
21. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(12):1929–1940. doi: 10.1007/s00259-015-3139-x
22. Garcia EV, Slomka P, Moody JB, Germano G, Ficaró EP. Quantitative Clinical Nuclear Cardiology, Part 1: Established Applications. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60(11):1507–1516. doi: 10.2967/jnumed.119.229799
23. Ansheles AA. Specific features of interpretation of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography with computed tomographic absorption correction. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine (Vestnik rentgenologii i radiologii)*. 2014;(2):5–20. (In Russ). doi: 10.20862/0042-4676-2014-0-2-5-20

AUTHORS' INFO

* **Natalya V. Denisova**, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor;
address: 7-47 Zolotodolinskaya Str., 630090, Novosibirsk, Russian Federation;
ORCID: 0000-0001-9374-1753;
eLibrary SPIN: 4928-8185;
e-mail: NVDenisova2011@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Денисова Наталья Васильевна**, д-р физ.-мат. наук, профессор;
адрес: Российская Федерация, г. Новосибирск, 630090, ул. Золотолинская, д. 7-47;
ORCID: 0000-0001-9374-1753;
eLibrary SPIN: 4928-8185;
e-mail: NVDenisova2011@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Mikhail A. Gurko;

ORCID: 0000-0002-6154-172X;
eLibrary SPIN: 3214-5765;
e-mail: m.gurko@g.nsu.ru

Inna P. Kolinko;

ORCID: 0009-0001-6779-1535;
eLibrary SPIN: 1625-6043;
e-mail: kiina131313@gmail.com

Alexey A. Ansheles, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-2675-3276;
eLibrary SPIN: 7781-6310;
e-mail: aansheles@gmail.com

Vladimir B. Sergienko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-0487-6902;
eLibrary SPIN: 4918-3443;
e-mail: aansheles@gmail.com

Гурко Михаил Адамович;

ORCID: 0000-0002-6154-172X;
eLibrary SPIN: 3214-5765;
e-mail: m.gurko@g.nsu.ru

Колинко Инна Павловна;

ORCID: 0009-0001-6779-1535;
eLibrary SPIN: 1625-6043;
e-mail: kiina131313@gmail.com

Аншелес Алексей Аркадьевич, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-2675-3276;
eLibrary SPIN: 7781-6310;
e-mail: aansheles@gmail.com

Сергиенко Владимир Борисович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-0487-6902;
eLibrary SPIN: 4918-3443;
e-mail: aansheles@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

Скорость вымывания ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила как маркёр митохондриальной дисфункции миокарда: систематический обзор и метаанализ

М.О. Гуля, К.В. Завадовский

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В обзоре изложены особенности фармакокинетики перфузионного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -MIBI, которые позволяют оценить митохондриальную дисфункцию миокарда, а также показаны основные клинические точки приложения феномена ускоренного вымывания данного индикатора.

Цель. Систематизация данных фундаментальных (экспериментальных) и клинических исследований в области изучения и оценки митохондриальной дисфункции по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда; проведение метаанализа клинических исследований в данной области.

Материалы и методы. Поиск проводился в базах данных Pubmed, Scopus, Google Scholar и eLibrary до середины 2023. Были использованы ключевые слова, их комбинации и англоязычные аналоги: митохондриальная дисфункция, ^{99m}Tc -МИБИ, ^{99m}Tc -Тетрофосмин, перфузионная сцинтиграфия миокарда, обратное перераспределение, вымывание, скорость вымывания. При выполнении метаанализа для расчёта средней оценки разницы была использована модель случайных эффектов.

Результаты. Для систематического анализа было отобрано 40 статей: 13 — экспериментальные, 24 — оригинальные клинические работы, 2 — клинические случаи, 1 обзор. Для выполнения метаанализа было отобрано 6 исследований по дизайну «случай–контроль». Общее число пациентов, составивших основу систематического обзора, — 551; число пациентов, составивших основу метаанализа — 196. Анализ литературы показал, что выраженность феномена обратного перераспределения и скорость вымывания ^{99m}Tc -MIBI взаимосвязаны с микроструктурой митохондрий и миокарда, сократимостью и гемодинамикой левого желудочка, уровнем натрийуретических пептидов, толерантностью к физическим нагрузкам, тяжестью коронарного атеросклероза, окислительным метаболизмом миокарда, уровнем риска сердечно-сосудистых событий. Метаанализ показал, что скорость вымывания статистически значимо повышена у лиц с патологией сердца, по отношению к контролю (средняя оценка разницы 9,5771 (95% доверительный интервал: от 6,6001 до 12,5540; $z=6,3053$; $p < 0,0001$).

Заключение. Оценка функции митохондрий по данным оценки вымывания ^{99m}Tc -MIBI может предоставить дополнительные сведения о функциональном состоянии сердечной мышцы.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция; ^{99m}Tc -МИБИ; ^{99m}Tc -Тетрофосмин; перфузионная сцинтиграфия миокарда; обратное перераспределение; скорость вымывания; кардиомиопатии; хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца

Как цитировать:

Гуля М.О., Завадовский К.В. Скорость вымывания ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила как маркёр митохондриальной дисфункции миокарда: систематический обзор и метаанализ // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 509–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

99mTc-MIBI washout rate as a marker of myocardial mitochondrial dysfunction: A systematic review and meta-analysis

Marina O. Gulya, Konstantin V. Zavadovsky

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: This review outlines the features of the pharmacokinetics of the perfusion radiopharmaceutical 99mTc-MIBI, which allows the assessment of myocardial mitochondrial dysfunction, and shows the main clinical applications of the phenomenon of increased 99mTc-MIBI washout rate.

AIM: To systematize the data of fundamental (experimental) and clinical studies evaluating and estimating mitochondrial dysfunction according to myocardial perfusion scintigraphy data and perform meta-analysis of clinical studies in this field.

MATERIALS AND METHODS: PubMed, Scopus, Google Scholar, and eLibrary databases were searched until mid-2023. The following keywords, their combinations, and Russian-language counterparts were used: mitochondrial dysfunction, 99mTc-MIBI, 99mTc-Tetrofosmin, myocardial perfusion scintigraphy, reverse redistribution, washout, and washout rate. In the meta-analysis, a random-effects model was used to calculate the mean difference estimate.

RESULTS: Forty articles were selected for systematic analysis: 13 were experimental, 24 were original clinical papers, 2 were clinical cases, and 1 was a review. Six studies using a case-control design were selected for the meta-analyses. The total number of patients in the systematic review and meta-analysis were 551 and 196, respectively. In the analysis of the literature, the severity of the reverse redistribution phenomenon and 99mTc-MIBI washout rate correlated with mitochondrial and myocardial microstructure, left ventricular contractility and hemodynamics, natriuretic peptide levels, exercise tolerance, coronary atherosclerosis severity, myocardial oxidative metabolism, and risk of cardiovascular events. The meta-analysis showed that the washout rate was statistically significantly accelerated in individuals with cardiac pathologies, relative to controls (mean difference score, 9.5771 [95%]; confidence interval, 6.6001–12.5540; $z=6.3053$, $p < 0.0001$).

CONCLUSION: The assessment of mitochondrial function by 99mTc-MIBI washout evaluation may provide additional insights into the functional status of cardiac muscles.

Keywords: mitochondrial dysfunction; 99mTc-MIBI; 99mTc-Tetrofosmin; myocardial perfusion scintigraphy; reverse redistribution; washout rate; cardiomyopathies; congestive heart failure; ischemic heart disease

To cite this article:

Gulya MO, Zavadovsky KV. 99mTc-MIBI washout rate as a marker of myocardial mitochondrial dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):509–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

Received: 22.08.2023

Accepted: 11.09.2023

Published online: 10.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

99m锝-甲氧基异丁基异腈 (99mTc-MIBI) 洗脱率作为心肌线粒体功能障碍的标志物；系统综述和荟萃分析

Marina O. Gulya, Konstantin V. Zavadovsky

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation

简评

论证。本综述概述了灌注放射性药物99mTc-MIBI的药代动力学特征。这些特征可被用于评估心肌线粒体功能障碍。综述还说明了该指标加速洗脱现象的临床应用要点。

该研究的目的是系统整理关于通过心肌灌注闪烁成像研究和评估线粒体功能障碍领域的基础（实验）和临床研究数据；对该领域的临床研究进行荟萃分析。

材料与方法。检索是在Pubmed、Scopus、Google Scholar和eLibrary数据库中进行的，检索期截至2023年年中。使用的关键词及其组合和英文对应词包括：线粒体功能障碍、99mTc-MIBI、99m锝-替曲膦、心肌灌注闪烁成像、反向再分布、洗脱、洗脱率。在进行荟萃分析时，采用了随机效应模型来计算平均差异估计值。

结果。我们一共选中了40篇文章，以进行系统分析：其中13篇为实验性文章，24篇为临床医学论文，2篇为临床病例，1篇为综述。我们一共选中了6项研究，以进行病例对照模型的荟萃分析。系统综述中的患者总人数为551人；荟萃分析中的患者人数为196人。文献分析显示了，反向再分布现象的严重程度和99mTc-MIBI洗脱率与线粒体和心肌微结构、左室收缩力和血流动力、利尿钠肽水平、运动耐量、冠状动脉粥样硬化严重程度、心肌氧化代谢和心血管事件风险水平相关。荟萃分析表明了，与对照组相比，心脏病变受试者的洗脱率在统计学上显著较高。平均差异估计值为9.5771（95%置信区间：6.6001至12.5540； $z=6.3053$ ； $p<0.0001$ ）。

结论。通过99mTc-MIBI洗脱评估对线粒体功能进行评估，可为了解心肌功能状态提供更多信息。

关键词：线粒体功能障碍；99mTc-MIBI；99m锝-替曲膦；心肌灌注闪烁成像；反向再分布；洗脱率；心肌病；慢性心力衰竭；缺血性心脏病。

引用本文：

Gulya MO, Zavadovsky KV. 99m锝-甲氧基异丁基异腈 (99mTc-MIBI) 洗脱率作为心肌线粒体功能障碍的标志物；系统综述和荟萃分析. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):509–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

收到: 22.08.2023

接受: 11.09.2023

发布日期: 10.10.2023

论证

心血管疾病是全球发病率和死亡率的主要原因[1]。在心血管疾病的结构中，急性和慢性冠状动脉综合征以及慢性心力衰竭是导致丧失劳动能力的主要原因。

在缺血性心脏病的发病机理中，冠状动脉粥样硬化、动脉逐渐狭窄和心肌缺血是主要因素。

慢性心力衰竭的发病机理较为复杂，主要由病因决定。最常见的表现是左室收缩功能减低。

在这两种疾病的发病机理中，线粒体的功能状态都起着一定的作用。线粒体是细胞能量代谢和维持整体稳态的关键细胞器。维持人体心脏的收缩活动需要源源不断的能量。心肌线粒体承担着艰巨的任务，即产生三磷酸腺苷（约30kg/天），以维持心脏作为泵的功能[2]。为了满足这一要求，必须：

- 确保向线粒体持续输送底物；
- 线粒体有足够的氧化能力；
- 细胞拥有从线粒体到利用部位的高效三磷酸腺苷运输系统[3]。

跨膜电位是反映线粒体功能的主要参数之一[4]。在正常情况下，线粒体在其他细胞内细胞器中具有最大的负电荷（按模数计算），是通过肌浆渗透到细胞内的带电亲液分子的定位点。此类物质在细胞内的滞留与线粒体跨膜电位成正比。因此，随着跨膜电位的降低，这类物质的积累也会减少。用于体外（*in vitro*）评估线粒体功能的诊断试剂种类相当多，首先是各种染料，但用于体内（*in vivo*）研究线粒体的诊断试剂

数量有限。

寻找新的线粒体功能评价工具似乎是当前心脏病学和放射诊断的热点问题。亲脂性单价阳离子剂锝标记甲氧基异丁基异腈（又称锝[99mTc]甲氧基异腈注射液或99mTc-MIBI）是一种广泛用于心肌灌注成像的诊断试剂。与其他体内诊断药物不同，这种药物会根据心肌细胞的膜电位在线粒体中蓄积[5]。心肌细胞线粒体功能的降低会导致线粒体内基质电位的降低，同时会加速放射性药物的清除。因此，99mTc-MIBI的加速清除现象反映线粒体的功能紊乱。除99mTc-MIBI外，还有锝[99mTc]替曲膦注射液，即99mTc-TF。

图1以示意图的形式描述各种诊断试剂在心肌中的蓄积机制。

与此同时，俄文文献中还没有关于使用99mTc-MIBI进行心肌灌注闪烁成像（PSM）以检测和描述线粒体功能障碍（损伤）的综述。

目的

通过心肌灌注闪烁成像数据对研究和评估线粒体功能障碍领域的基础（实验）和临床研究数据进行系统化，对该领域的临床研究进行荟萃分析。

文献检索方法

该研究是根据PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) 协议[6]进行的。

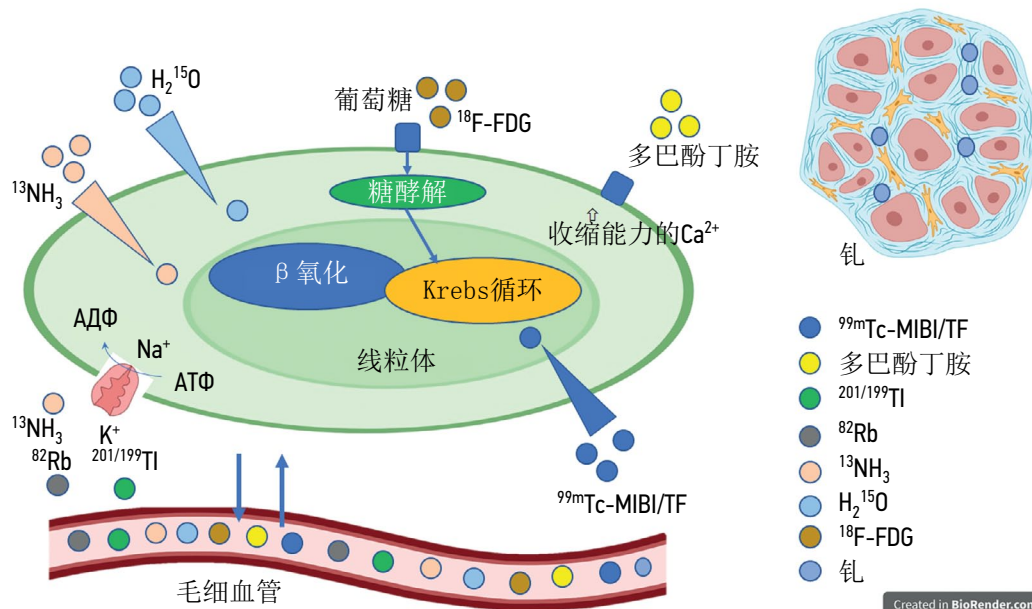


图1. 各种诊断试剂在细胞和细胞间隙中的蓄积机制示意图。201/199Tl即铊-201或铊-199，其蓄积取决于膜的完整性和Na⁺/K⁺泵的正常运转；⁸²Rb即铷-82，其蓄积也是由于Na⁺/K⁺泵的作用；99mTc-MIBI/TF型示踪剂，即亲脂性阳离子，可自由穿透线粒体膜，通过跨膜电位保留在线粒体膜上；多巴酚丁胺可刺激β1和β2肾上腺素受体，导致细胞内钙浓度增加，心脏肌力功能增强；¹⁸F-FDG，即氟脱氧葡萄糖，通过葡萄糖转运蛋白的作用在细胞内蓄积；¹³NH₃，即铵，通过被动扩散和主动Na⁺/K⁺泵转运蓄积；H₂¹⁵O，氧-15-水，可自由扩散到细胞内，在细胞外和细胞内形成平衡；钆是一种细胞外诊断试剂，可在细胞间隙中存留。

为了分析有关心脏线粒体功能障碍的现有数据，我们使用以下关键词、关键词组合和英文对应词对数据库（Pubmed、Scopus、Google Scholar和eLibrary）中的出版物进行了系统搜索：线粒体功能障碍、 ^{99m}Tc -MIBI、 ^{99m}Tc -替曲膦、心肌灌注闪烁成像、反向再分布、洗脱率（来自俄文）。

搜索研究一直持续到2023年年中，包括在此之前发表的所有研究。进一步的分析包括使用 ^{99m}Tc -MIBI或 ^{99m}Tc -TF心肌灌注闪烁成像方法来评估各种心脏病变中线粒体功能障碍的论文。参考文献列表中提到线粒体功能障碍的文献、以英语和俄语以外的语言发表的论文以及评估 ^{99m}Tc -MIBI（或 ^{99m}Tc -替曲膦）洗脱在肿瘤和其他与心脏病无关的病理中的应用的论文均被排除在外。根据这些标准，共筛选出40篇文章。其中13篇为实验论文，24篇为原创临床论文，2篇为临床病例，1篇为综述。在Jamovi 2.4.2版（The jamovi project，澳大利亚）中使用MAJOR 1.2.1版扩展模块对病例对照设计的研究进行了荟萃分析。在进行荟萃分析时，采用了随机效应模型来计算平均差估算值。

实验研究

^{99m}Tc -MIBI专为心肌灌注的无创可视化而使用。目前，这种放射性药物是俄罗斯和全球使用最多的心肌灌注闪烁成像诊断试剂[7, 8]。该指示剂通过心肌细胞肌膜以被动扩散方式进入细胞，并与跨膜梯度成比例地蓄积在带负电荷的线粒体中[9]。一项利用电子显微检查术和电子探针X射线微区分析对鸡心脏细胞培养进行的实验研究证明了，约90%的药物以能量依赖性自由阳离子复合物的形式与线粒体结合[10]。

通过不同线粒体和质膜电位抑制剂作用于心肌细胞培养的实验研究表明了，药物主要蓄积在线粒体中，不会在细胞质中蓄积，因为线粒体膜的电位要高得多[9]。在使用人工呼吸链解偶联剂羰基氰化物间氯苯腙的实验中， ^{99m}Tc -MIBI的浓度迅速下降，这证明了膜电位可进一步保留指示剂。

在P. Crane等人对体外线粒体亚细胞部分的实验表明了，随着钙离子浓度的增加， ^{99m}Tc -MIBI从线粒体中的洗脱加速[11]。因此，在缺血模型框架内，当缺血心肌细胞中钙离子超载时， ^{99m}Tc -MIBI的洗脱是线粒体受损的标志。K.Fukushima等人在离体大鼠心脏缺血再灌注模型中的研究[12]表明了， ^{99m}Tc -MIBI的洗脱在中度缺血时增加，在严重缺血时更为明显。

因此， ^{99m}Tc -MIBI从心肌中加速清除的现象与线粒体功能障碍有关，在心肌细胞损伤时也能观察到。

利用心肌灌注闪烁成像数据对线粒体功能障碍进行体内评估

要在体内检测线粒体功能障碍，可采用早期和晚期（延迟）平面或断层灌注检查记录法。早期检查在注射放射性药物后30分钟[13]至1小时[14]之间记录，延迟检查在3-4小时内记录[15]。检查通常在静息状态下进行。放射性药物的给药剂量与标准心肌灌注闪烁成像的给药剂量无异，均为 $370\text{--}470\text{MBq}$ [16]。线粒体功能障碍的直观模式是指示剂蓄积缺陷，这种缺陷在心肌灌注单光子发射计算机断层扫描（SPECT）的延迟扫描图片中出现（或增强），这就是所谓的放射性药物反向再分布（reverse redistribution）（图2）。为此，采用普遍接受的灌注缺损程度测定技术[17]。

评估线粒体功能障碍所依据的第二个参数是心纵隔比率[heart-to-mediastinum ratio, HM]，它是根据前投影平面扫描图上相关区域（即心脏和纵隔）的平均脉冲计数来确定的。

此外， ^{99m}Tc -MIBI的总体清除率或洗脱率是根据早期和延迟平面扫描图上心脏区域放射性示踪剂蓄积的比率计算得出的。一些研究使用心脏区域的脉冲计数减去纵隔区域的脉冲计数[14]。此外，一些研究人员在计算洗脱率时对 ^{99m}Tc 的半衰期（6.04小时）进行了修正。在一些研究中， ^{99m}Tc -MIBI洗脱率按左心室区域进行了分析[18]。

这些指数在 50 ± 13 岁人群中的正常值为：

- 洗脱率为 $11\pm 5\%$ ；
- 早期心纵隔比率为 3.5 ± 0.3 ；
- 延迟心纵隔比率为 3.1 ± 0.3 [14, 19]。

病理模式与使用 ^{123}I -间位碘代苄基胍（ ^{123}I -MIBG，一种心脏交感神经活动状态的指标）进行的检查类似，都是加速从心肌中洗脱 ^{99m}Tc -MIBI的过程。

表1列出了根据 ^{99m}Tc -MIBI心肌灌注闪烁成像数据研究线粒体损伤的主要临床研究。

评估缺血性心脏病的线粒体功能障碍

急性冠状动脉综合征

急性冠状动脉综合征患者会出现 ^{99m}Tc -MIBI反向再分布和加速洗脱的现象。Y. Takeishi等人的研究[20]定量评估了成功实施一次血管成形术7天后急性冠状动脉综合征患者体内 ^{99m}Tc -MIBI的区域分布动态。68%的患者在与症状相关的动脉区域观察到放射性药物加速清除，其余患者观察到稳定的灌注缺陷。在急性冠状动脉综合征后一个月的冠状动脉血管造影检查中，100%的病例中与症状相关的动脉通畅，心肌壁的病理移动性不如缺损稳定的患者明显（分别为 -2.6 ± 0.4 和 -3.4 ± 0.6 , $p<0.01$ ）。作者得出结论，加速洗

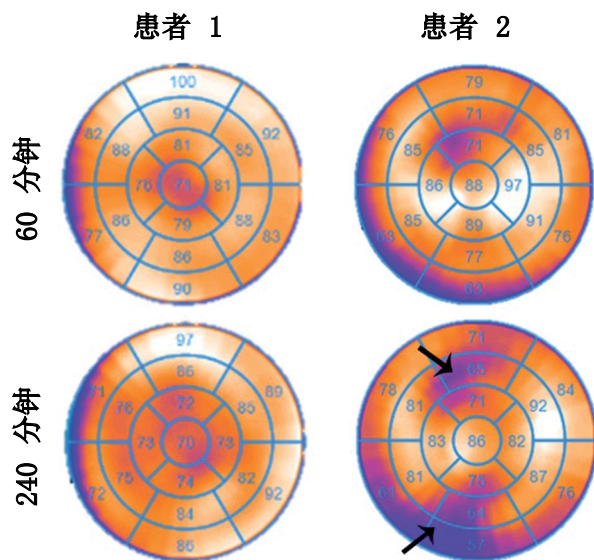


图2. 缺失和存在 ^{99m}Tc -MIBI反向再分布的例子。患者1: 女生, 56岁, 在非阻塞性冠状动脉粥样硬化的背景下患有缺血性心脏病(心绞痛二级); 根据纽约心脏协会心功能分级, 慢性心力衰竭二级; 左心室射血分数为64%; 收缩末期容积为42ml; 舒张末期容积为117ml。延迟扫描图片(240分钟)未发现灌注缺陷。患者2: 男生, 58岁; 缺血性心脏病(心绞痛二级), 动脉前降支狭窄(75%), 右冠状动脉狭窄(70%); 根据纽约心脏协会心功能分级, 慢性心力衰竭二级; 左心室射血分数为65%; 收缩末期容积为39ml; 舒张末期容积为112ml。延迟扫描图片(240分钟)可观察到早期(60分钟)检查未检测到的灌注缺陷(箭头)。图像在托木斯克国家医学研究中心心脏病学研究所设备上获得。

脱现象是缺血后心肌僵硬的标志, 因此是再灌注后一个月内心肌收缩功能恢复的积极预后征候。

S. Fujiwara等人的研究小组[21]旨在通过检测反向再分布区和加速区域 ^{99m}Tc -MIBI灌注来识别急性冠状动脉综合征患者的存活心肌。作者研究了30名急性心肌梗塞经皮冠状动脉介入治疗后患者的 ^{99m}Tc -MIBI反向再分布心肌节段的功能特征。心肌灌注闪烁成像单光子发射计算机断层扫描的结果与多巴酚丁胺低剂量(5 - 10mg/(kg×min))应激性超声心动图检查的数据进行了比较。

在这一样本中, 分析的250个心肌节段中, 41%属于与梗死相关的动脉池, 其中只有22%显示放射性药物加速洗脱现象。在属于与梗死相关动脉池的节段中观察到的加速洗脱现象明显更多。根据应激性超声心动图检查数据, 几乎所有存在反向再分布的节段(96%)和只有70%不存在反向再分布的节段在静息时收缩能力都受到了影响。输注多巴酚丁胺后, 83%有反向再分布的初始功能障碍节段和54%无反向再分布的节段的收缩力得到改善。这些发现表明, ^{99m}Tc -MIBI的加速清除现象与功能性心肌收缩力异常的可逆性有关。使用 ^{99m}Tc -MIBI进行早期和延迟心肌单光子发

射计算机断层扫描可获得急性心肌梗塞后心肌细胞存活率方面有临床价值的信息。

在变异型心绞痛患者中也观察到 ^{99m}Tc -MIBI的加速清除[22]。在S. Ono等人的研究中, 39名经麦角新碱试验证实的变异型心绞痛患者在静息状态下按照“早期-延迟试验”方案进行了 ^{99m}Tc -MIBI的心肌单光子发射计算机断层扫描。结果, 32个病例(82%)在延迟图片或在早期和延迟图片上观察到蓄积减少。此外, 在所有麦角新碱诱导的血管痉挛区域中, 有23个区域(72%)在延迟图片上显示蓄积减少。蓄积减少区域的指示剂洗脱率明显高于正常区域, 这反过来又表明线粒体膜保留MIBI的能力下降。研究人员认为, 这意味着在静息状态下使用 ^{99m}Tc -MIBI进行延迟单光子发射计算机断层扫描是诊断冠状动脉变异型心绞痛的有效工具。

2022年, Y. Chen等人[23]介绍了一个临床病例, 在该病例中, 动脉前降支池观察到 ^{99m}Tc -MIBI加速清除(高达31%), 有创血管造影术检测到该池存在痉挛。值得注意的是, 与其他研究不同的是, 本病例中的洗脱是使用动态单光子发射计算机断层扫描技术(在伽玛照相机上使用碲铯探测器)对从注射放射性药物到第7分钟的时间间隔进行评估的。动脉前降支池的心肌血流储备降至1.26。

T. Kato等人[24]在对165名急性冠状动脉综合征患者进行检查的基础上, 利用总灌注不足分析, 确定了 ^{99m}Tc -MIBI反向再分布与心肺功能运动试验参数之间的关联。因此, 与无反向再分布现象的患者相比, 根据心肺功能运动试验数据, 总灌注不足差异 ≥ 4 的患者的无氧阈值明显降低。此外, 早期和延迟图片上的总灌注不足差异以及糖尿病的存在也是随访3个月后运动耐量恢复的独立预测因素。

在A. Masuda等人的原始研究中, 对19名急性冠状动脉综合征患者(不稳定型心绞痛、伴有或不伴有ST段抬高的急性心肌梗塞)进行了 ^{99m}Tc -MIBI加速清除与超声心动图检查和碳11乙酸盐正电子断层显像的比较。值得注意的是, 碳11乙酸盐正电子断层显像可对心肌氧化代谢[25]和心肌血流[26, 27]进行无创评估。碳11乙酸盐清除率与线粒体中Krebs循环的活性有关, 在线粒体中, 乙酸盐转化为乙酰辅酶A并在酰辅酶A合成酶2的作用下转化为乙酰进行代谢[28]。因此, 用碳11乙酸盐正电子断层显像评估的氧化代谢可能与线粒体功能有关。研究人员发现, ^{99m}Tc -MIBI加速清除的区段与心肌氧化代谢受损有关, 并以区域收缩力受损为特征。作者总结说, ^{99m}Tc -MIBI的加速清除与线粒体功能障碍有关, 可作为急性冠状动脉综合征患者心肌收缩力恢复的预测指标。

稳定缺血性心脏病

由于存在“平衡性缺血”现象, 用心肌灌注闪烁成像方法鉴别患有多支冠状动脉疾病的稳定型稳定缺血性心脏病患者存在一定困难, 这

表1. 通过99mTc-MIBI心肌灌注闪烁成像研究线粒体损伤的主要临床研究

1	2	3	4	5	6	7	8
作者	基本病变	患者人数	左心室射血分数 (%)	早期和延迟扫描时间	洗脱率计算公式	洗脱率值 (%)	主要结论
S. Fujiwara 等人, 2001年 [21]	急性冠状动脉综合征	30	急性期: 反向再分布的患者——55±7 无反向再分布的患者——54±9 1个月后: 反向再分布的患者——59±8 无反向再分布的患者——58±12	早期: 60分钟 延迟: 3小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——是	正常节段——15 无反向再分布的缺血节段——18 反向再分布的缺血节段——30	反向再分布表明, 对多巴酚丁胺反应的可逆性功能损伤与收缩储备的保留有关。早期和延迟99mTc-MIBI成像可提供急性心肌梗塞患者功能障碍心肌存活力的有用信息
A. Masuda 等人, 2016年 [13]	急性冠状动脉综合征	19	56.5±9.5	早期: 30分钟 延迟: 3小时	对灌注障碍评分的差异进行了评估	无数据	在急性冠状动脉综合征患者中, 99mTc-MIBI清除加快的心肌节段显示氧化代谢减少。99mTc-MIBI洗脱可能与线粒体功能障碍有关
Y. Chen 等人, 2022年 [23]	急性冠状动脉综合征	1	63	从注射时到注射后第7分钟的7幅系列图片	无数据	最多31	动态心肌灌注闪烁成像单光子发射计算机断层扫描期间99mTc-MIBI洗脱率的序列变化可能有助于评估急性冠状动脉综合征的线粒体功能障碍和心肌缺血严重程度
T. Kato 等人, 2022年 [24]	急性冠状动脉综合征	165	54.5±8.6	早期: 60分钟 延迟: 4小时	对总灌注不足的差异进行了评估	无数据	99mTc-MIBI的加速洗脱可被用于预测急性冠状动脉综合征患者的运动耐受性

续表1

1	2	3	4	5	6	7	8
B. Du等人, 2014年 [18]	稳定缺血性心脏病	缺血性心脏病——8 对照组——10	-	早期: 90分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校 正——无 T1/2 99mTc校 正——无	冠心病三支病 变——21.1±4.6 对照组—— 9.5±4.9 p<0.001	在因冠心病三支病变导致致线粒体功能障碍的患者中, 99mTc-MIBI的总洗脱率始终高于健康志愿者。99mTc-MIBI的总洗脱率是对扩展型冠状动脉粥样硬化患者严重程度进行分层的敏感指标
M. O. M. Othman等人, 2021年 [15]	稳定缺血性心脏病	100	无数据	早期: 60 - 90 分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校 正——无 T1/2 99mTc校 正——是	低风险患者——7.9 中风险患者—— 15.1 高风险患者—— 19.3	99mTc-MIBI的总洗脱率与稳定缺血性心脏病患者的风险分层呈正相关。该指标可作为风险评估的附加参数
S. Kumita等人, 2002年 [33]	非缺血性慢性心力衰竭	慢性心力衰竭——28 对照组——8	慢性心力衰竭—— 43.2±15.7 对照组—— 67.0±11.8	早期: 30分钟 延迟: 3小时	纵隔计数校 正——是 T1/2 99mTc校 正——无	慢性心力衰竭—— 39.6±5.2 对照组—— 31.2±5.5 p<0.01	从心肌中的99mTc-MIBI洗脱率被视为诊断慢性心力衰竭患者心肌损伤的新标志物
T. Sugiyama等人, 2006年 [34]	扩张型心肌病	扩张型心肌病——17 对照组——10	扩张型心肌病—— 37.4±11.1 对照组—— 61.3±9.4	早期: 60分钟 延迟: 3小时	纵隔计数校 正——是 T1/2 99mTc校 正——无	扩张型心肌病—— 31.2±6.3 对照组—— 25.2±4.7 p<0.05	99mTc-MIBI闪烁成像有助于评估充血性心力衰竭的严重程度
S. Matsuo等人, 2007年 [35]	非缺血性慢性心力衰竭	慢性心力衰竭——61 对照组——7	慢性心力衰竭——48±15 对照组—— 73±7	早期: 30分钟 延迟: 3小时	纵隔计数校 正——是 T1/2 99mTc校 正——无	慢性心力衰竭—— 28.2±5 对照组—— 22.9±4.1 p<0.01	99mTc-MIBI洗脱率是心肌损伤的新型诊断指标, 可为心力衰竭患者提供预后信息

续表1

1	2	3	4	5	6	7	8
M. K. Shiroodi 等人, 2010年 [38]	扩张型心脏病	扩张型心脏病——17 对照组——6	扩张型心脏病—— 28.8±11.3 对照组—— 65.5±5.26	早期: 30分钟 延迟: 3.5小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——是	扩张型心脏病—— 29.13±6.68 对照组—— 14.17±3.31 p=0.001	99mTc-MIBI洗脱率与扩张型心脏病患者心肌灌注闪烁成像期间的心脏功能参数相关。使用99mTc-MIBI进行闪烁成像可能是诊断和评估扩张型心脏病心肌损伤或功能障碍严重程度的重要分子成像工具
E. V. Mignunova 等人, 2020年 [47]	心脏移植后的患者 (扩张型心脏病)	2	患者1: 60 患者2: 61	早期: 60分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——是	患者1: 23.78至 57.50 患者2: <23.0	洗脱率可能是心肌损伤的预测指标, 这对心脏移植后患者的动态随访尤为重要
D. Hayashi 等人, 2013年 [14]	扩张型心脏病	20	34±9	早期: 60分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——是 T1/2 99mTc校正——是	24.4±8.4	在多巴酚丁胺应激试验中, 扩张型心脏病患者的99mTc-MIBI加速洗脱可用于预测线粒体功能障碍和心肌收缩力储备受损情况
M. Yamanaka 等人, 2021年 [36]	非缺血性慢性心力衰竭	25	49.4±15.5	早期: 45分钟 延迟: 4小时	对早期扫描和延迟扫描的片段进行目测分析 (未量化洗脱率)	无数据	在非缺血性慢性心力衰竭中, 线粒体功能障碍在早期通过99mTc-MIBI洗脱表现出来; 心肌纤维化变化在晚期通过延迟对比度增强的心脏磁共振成像检测到
M. Sun 等人, 2008年 [41]	肥厚型心脏病	肥厚型心脏病——15 对照组——12	肥厚型心脏病—— 54.47±10.14 对照组—— 60.17±4.0	早期: 10分钟 第二个早期: 90分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——是	肥厚型心脏病—— 42.66±3.30 对照组—— 31.27±4.04 p<0.01	肥厚型心脏病组中的99mTc-MIBI洗脱率明显高于对照组。99mTc-MIBI洗脱率与肥厚左心室壁厚度相关

表1结束

1	2	3	4	5	6	7	8
S. Isobe等人, 2010年 [42]	肥厚型心肌病	24	74.5 ± 5.6	早期: 40分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——是 T1/2 99mTc校正——是	23.8 ± 4.8	99mTc-MIBI加速洗脱反映肥厚型心肌病患者心肌特性的恶化。99mTc-MIBI洗脱率可能是早期检测肥厚型心肌病患者心肌损伤的有用指标
M. Ikawa等人, 2006年 [19]	线粒体DNA的原发性突变	5	44.4 ± 10.9	早期: 60分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——无	21.2 ± 6.8	在线粒体心肌病中, 123I-BMIPP的蓄积增加与99mTc-MIBI的蓄积减少和加速洗脱相结合, 可能是评估线粒体功能障碍严重程度的有用工具, 并可用于区分线粒体心肌病和其他心脏疾病
M. Sarai等人, 2013年 [43]	心脏结节病	11	治疗前—— 57 ± 19 治疗后—— 58 ± 21 (NS)	早期: 60分钟 延迟: 4小时	纵隔计数校正——无 T1/2 99mTc校正——无	治疗前——25 ± 5 治疗后——17 ± 5 p < 0.0001	99mTc-MIBI洗脱指数可用于评估类固醇治疗背景下结节病的心脏功能状态。在类固醇治疗背景下出现轻度心肌损害时, 99mTc-MIBI洗脱指数的定量评估比半定量 (以点为单位) 评估疾病活动性更有参考价值

注: NS——not significant; DNA——脱氧核糖核酸; T1/2——半衰期。

意味着在可视闪烁扫描分析中会低估心肌灌注减少的严重程度[29, 30]。解决这一问题的方法可能是对血流进行定量评估[31], 并确定一过性缺血扩张和/或僵硬, 或估算 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率。

B. Du等人研究了健康人和冠心病三支病变患者的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率, 并根据有创冠状动脉血管造影数据评估了与Clinician-Administered Dissociative States Scale的相关性, 以评估该指标用于缺血性心脏病严重程度分层的可能性[18]。结果发现了, 冠心病三支病变患者的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率明显高于对照组(分别为 $21.1 \pm 4.6\%$ 和 $9.5 \pm 4.9\%$, $p < 0.001$), 且放射性药物洗脱率与阻塞性冠状动脉疾病严重程度指数呈正相关($r_2 = 0.73$, $p = 0.006$)。此外, 该研究还显示了 ^{99m}Tc -MIBI在不同血管区域的区域洗脱结果。因此, 作者建议将延迟扫描纳入静息状态下 ^{99m}Tc -MIBI灌注闪烁扫描的常规方案中, 当可疑的正常灌注与临床表现不符时, 将洗脱率作为冠心病三支病变平衡缺血的额外标志。

M. O. M. Othman等人的研究[15]表明了, 根据弗雷明翰量表和杜克跑步机指数($r = 0.4$ 和 $r = 0.6$)以及按心肌灌注闪烁成像分析数据的风险水平($r = 0.7$), ^{99m}Tc -MIBI的总体洗脱率与心血管事件风险水平呈正相关。洗脱率与左心室射血分数呈负相关($r = -0.4$)。作者总结得出, ^{99m}Tc -MIBI的总体洗脱率可被视为对高风险(年死亡率 $>3\%$)和低风险(年死亡率 $<1\%$) [32]稳定缺血性心脏病患者进行分层的额外指标。

非缺血性慢性心力衰竭

通过心肌灌注闪烁成像方法评估线粒体功能障碍的大多数研究都是在非缺血性成因的慢性心力衰竭患者中进行的。在这些研究中, 对 ^{99m}Tc -MIBI反向再分布的评估是在扩张型和肥厚型心肌病患者的单独群体中进行的, 以及在肥厚型、高血压性、瓣膜性、中毒性心肌病、心脏结节病和章鱼壶心肌病患者的混合群体中进行。

S. Kumita等人[33]首次将 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率用作慢性心力衰竭心肌损伤的标志物。在25名非缺血性心肌病患者中, 与对照组患者相比, 观察到以下结果:

- ^{99m}Tc -MIBI的洗脱率明显更高($39.6 \pm 5.2\%$ 和 $31.2 \pm 5.5\%$, $p < 0.01$);
- 洗脱率与左心室射血分数($r = -0.61$)和射血峰值速度($r = -0.47$)呈明显的反向相关性;
- 与左心室收缩末期容积($r = 0.45$)和舒张期容积($r = 0.48$)呈正相关。

作者总结得出, 这种技术可以评估左心室损伤和收缩功能障碍。

T. Sugiura等人[34]研究了扩张型心肌病患者的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率与脑钠肽水平和 ^{123}I -MIBG心肌闪烁扫描指标的关系。

结果显示了, 与对照组相比, 扩张型心肌病患者的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率明显更高。在扩张型心肌病组中, 洗脱率与以下参数明显相关:

- 脑钠肽浓度($r = 0.72$, $p < 0.0001$)呈正相关;
- 舒张末期容积($r = 0.556$, $p < 0.01$)和收缩末期容积($r = 0.567$; $p < 0.01$)的指数值呈正相关;
- 左心室射血分数($r = -0.545$, $p < 0.01$)呈负相关。

此外, 这项研究还发现 ^{99m}Tc -MIBI和 ^{123}I -MIBG的洗脱率之间存在相关性($r = 0.603$, $p < 0.01$)。

考虑到 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率与公认的慢性心力衰竭病程预后标准(脑钠肽水平和 ^{123}I -MIBG心脏闪烁扫描)相关, 作者建议 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率也可用于慢性心力衰竭患者的预后和风险分层。鉴于 ^{99m}Tc -MIBI是一种比 ^{123}I -MIBG便宜得多、更容易获得和更广泛应用的放射性药物, 而 ^{123}I -MIBG需要用回旋加速器生产放射性碘, 这一点就显得尤为重要。

S. Matsuo等人对61名患者进行了检查, 结果显示了, 与对照组相比, 非缺血性心肌病组的 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率增加, 而心纵隔指数没有发现差异[35]。 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率与以下参数也存在相关性:

- 脑钠肽水平($r = 0.31$);
- 收缩末期容积($r = 0.39$)和舒张期容积($r = 0.49$);
- 左心室射血分数($r = 0.52$);
- 左心室充盈峰值速度($r = 0.44$)。

根据Kaplan-Meier分析, 洗脱率大于28%则预示着慢性心力衰竭的恶化。

在M. Yamanaka等人2021年的研究[36]中, 对有非缺血性心肌病临床症状的患者进行了 ^{99m}Tc -MIBI心肌灌注闪烁成像扫描, 扫描方案包括静息状态下的早期扫描(45分钟)和延迟扫描(4小时), 以及注射造影剂的心脏磁共振成像。早期扫描时放射性药物蓄积正常而延迟检查时出现灌注缺损, 与磁共振成像中的延迟对比现象相关的频率明显更高。这表明, 在心肌病早期的特发性纤维化病变区域, 即使是最轻微的纤维化病变区域, 也在线粒体功能障碍。由于延迟闪烁扫描简单易行, 不需要额外注射放射性药物, 作者推荐将这种技术用于心肌病心肌损伤的早期诊断。

K. Takehana等人的研究[37]纳入了扩张型心肌病患者($n = 20$) (左心室收缩末期容积为 $177 \pm 78\text{ml}$, 左心室射血分数为 $28.2 \pm 12.4\%$)。根据使用早期(1小时后)和延迟(3小时后)扫描方案的心肌灌注闪烁成像结果, 确定了三个心肌节段亚组: 加速洗脱组、正常洗脱组和延迟洗脱组。与其他两组相比, 加速洗脱组的收缩期增厚和左心室收缩期室壁运动明显减少, 而其他两组之间则无明显差异。左心室射血分数与加速洗脱的节段数量($r = -0.65$, $p < 0.01$)

和^{99m}Tc-MIBI的总体洗脱率呈强负相关。由于^{99m}Tc-MIBI洗脱率与线粒体膜功能障碍有关，放射性药物的加速清除可能表明线粒体功能障碍在扩张型心肌病的病理生理学中起着重要作用。

M. K. Shiroodi等人的研究小组[38]也发表了类似的结果，他们研究了放射性药物洗脱率、根据纽约心脏协会系统划分的慢性心力衰竭功能分级以及根据与超声心动图检查同步的心肌灌注单光子发射计算机断层扫描显示的左心室功能参数之间的相关性。结果显示了，^{99m}Tc-MIBI洗脱率与以下参数有显著相关性 ($p < 0.05$)：

- 舒张末期容积 ($r^2=0.216$) 和收缩末期容积 ($r^2=0.23$) 呈正相关；
- 左心室壁运动 ($r^2=0.54$) 呈正相关；
- 左心室射血分数 ($r^2=0.679$) 呈负相关。

随着慢性心力衰竭功能分级的增加，^{99m}Tc-MIBI洗脱率也明显增加，这让作者得出结论：这一工具在评估心肌损伤程度方面非常重要，尤其是在特发性扩张型心肌病患者中。

就所用技术而言，D. Hayashi等人[14]进行了一项有趣的研究。20名扩张型心肌病患者接受了^{99m}Tc-MIBI洗脱率评估、多巴酚丁胺负荷超声心动图检查和心内膜心肌活检，并对线粒体RNA (mRNA) 的表达进行了定量分析，还通过电子显微镜检查分析了线粒体的微观结构。在扩张型心肌病患者中，^{99m}Tc-MIBI洗脱率与多巴酚丁胺剂量增加背景下左心室压力升高率的变化以及线粒体损伤的严重程度有显著相关性，根据鸡冠状突起变性的严重程度 ($r=0.88$; $p=0.048$) 和电子显微镜检查显示的糖原染色阳性区的存在 ($r=0.90$; $p=0.044$)。^{99m}Tc-MIBI加速洗脱率 ($>24.3\%$) 的患者的左心室压力升高率高于该指数低于指定阈值的患者。在^{99m}Tc-MIBI加速清除的亚组患者中，与电子传递相关的线粒体酶的mRNA数量明显减少。这项研究首次证明了，在扩张型心肌病患者中，^{99m}Tc-MIBI加速清除的mRNA表达减少和线粒体微结构异常之间存在关联。

肥厚型心肌病

对肥厚型心肌病患者^{99m}Tc-MIBI洗脱率的特殊性进行了研究[39-42]。在这种病症中，心肌细胞的线粒体损伤是由遗传因素引起的原发性损伤。

M. Sun等人[41]对15名肥厚型心肌病患者进行了检查，结果显示了，该组患者的^{99m}Tc-MIBI洗脱率在统计学上明显高于对照组。同样在肥厚型心肌病组中，作者发现了洗脱率与最大左心室壁厚度之间存在相关性。肥厚型心肌病组中的^{99m}Tc-MIBI加速洗脱可能是线粒体DNA变异所致。

S. Isobe等人[42]将肥厚型心肌病患者分为两个亚组：^{99m}Tc-MIBI加速清除率组 ($\geq 22.5\%$) 和“正常”组 ($< 22.5\%$)。同时对患者进行直接双心室压力测定和超声心动图检查联合心房电刺激检查。^{99m}Tc-MIBI洗脱率与左心室压力峰值和基础值 (分别为 $r=0.63$, $p < 0.005$; $r=0.67$, $p < 0.0005$) 以及脑钠肽水平 ($r=0.57$, $p < 0.005$) 之间存在明显的

正相关。洗脱率与左心室压力上升率之间呈负相关 ($r=-0.63$, $p < 0.005$)。在^{99m}Tc-MIBI加速清除组中，与未加速清除的患者相比，左心室壁厚度和二尖瓣流速与二尖瓣环运动速度的比值明显更高。该研究首次证明了肥厚型心肌病患者应激引起中心血流动力学的变化与^{99m}Tc-MIBI清除率之间的关系。作者强调了使用这种方法对这类患者的血液动力学紊乱严重程度和预后进行无创评估的可能性。

心脏结节病

M. Sarai等人的研究小组证明了，^{99m}Tc-MIBI洗脱率可用于类固醇治疗背景下心脏结节病的心脏功能评估[43]。特别是，在预测结节病左心室舒张功能恢复方面，^{99m}Tc-MIBI洗脱率的定量评估 (即基于早期和延迟扫描的计数差异) 优于区域洗脱的视觉评估。因此，在为期6个月的治疗前后进行视觉分析时，灌注缺损程度没有显著差异，而在定量分析中，治疗后放射性药物洗脱率显著下降 (分别为 $25 \pm 5\%$ 对 $17 \pm 5\%$, $p < 0.0001$)。作者的研究表明了，在长期类固醇治疗期间，洗脱率的动态变化与左心室舒张功能的恢复之间存在关联。

M. Suzuki等人在2022年的一项研究[44]中描述了结节病患者与非结节病患者相比，延迟^{99m}Tc-MIBI扫描的灌注缺损程度有更明显的动态变化 ($3.0[-1.0$ 至 $5.0]$ 对 $0.0[-0.5$ 至 $1.0]$, $p=0.010$)。此外，与非结节病患者相比，结节病患者通过早期和延迟正电子断层显像测量的氟[¹⁸F]-氟代脱氧葡萄糖蓄积减少幅度更大。这些研究表明，由于代谢紊乱，心肌保留该指示剂的能力下降。

系统性线粒体心脏病

有个别报道称，线粒体脑肌病患者的^{99m}Tc-MIBI洗脱加速，同时¹²³I-甲基碘苯脂十五烷酸 (¹²³I-BMIPP, 游离脂肪酸类似物) 的蓄积增加，这表明心肌细胞的能量状态失衡[45]，包括线粒体DNA的基因断裂[46]。

在M. Ikawa等人的研究[19]中，使用^{99m}Tc-MIBI和¹²³I-BMIPP进行了心脏闪烁成像扫描，以评估原发性线粒体DNA突变患者的线粒体呼吸链损伤情况。作者介绍了5名患者的检查结果。在心肌明显受累的病理过程中，^{99m}Tc-MIBI的蓄积明显减少，洗脱加速，同时¹²³I-BMIPP的蓄积增加 (灌注-代谢不匹配)。作者对第一种现象的解释是线粒体跨膜电位受到破坏，对第二种现象的解释是血液中甘油三酯池增加。因此，灌注-代谢不匹配的检测可用于判断线粒体呼吸链紊乱的严重程度。这项研究的一个重要方面是，与肥厚性和充血性心力衰竭不同，¹²³I-BMIPP在心肌中的蓄积增加，这可用于原发性线粒体DNA突变与其他形式心肌病的鉴别诊断。

心脏移植

E. V. Migunova等人的研究[47]表明了，在移植心脏患者中，指标的加速洗脱与轻度急性排斥反应的组织化学迹象有关，如单核细胞的局灶性血

管周围和间质浸润。作者总结得出，通过测定放射性药物洗脱比值，可以确定线粒体功能受损的区段，这有助于临床医生鉴别诊断与移植心脏冠状动脉疾病相关的排斥危机。

荟萃分析结果

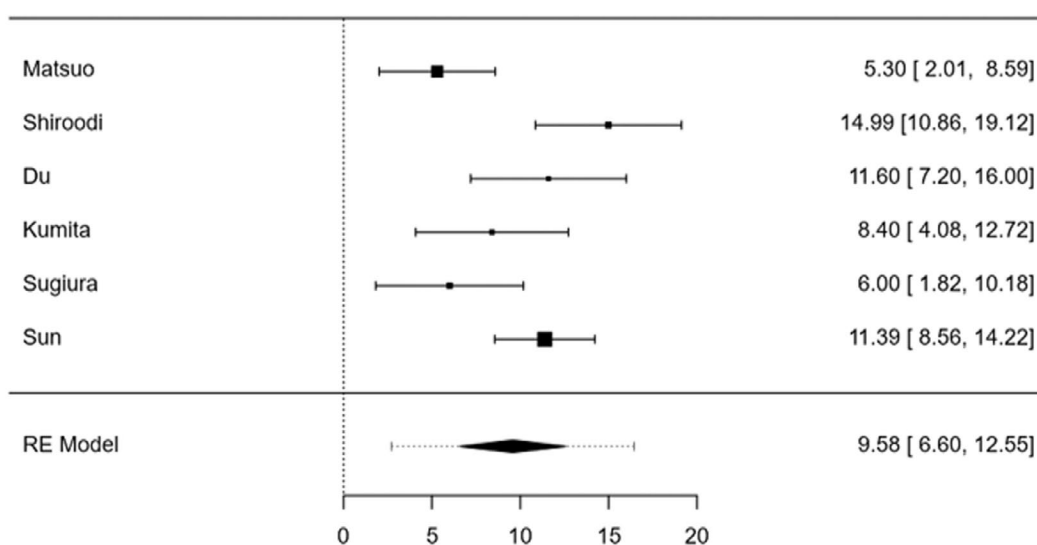
荟萃分析检验了病理组的洗脱率在统计学上明显高于对照组的假设。荟萃分析选择了六项采用病例对照设计的研究[18, 33, 34, 38, 41, 46]。结果见图3。

方法的前景和局限性

评估^{99m}Tc-MIBI清除率的方法可用于本综述未提及的其他心脏病学领域。特别是，它似乎很有希望用于评估左心室射血分数保留型和射血分数降低型的慢性心力衰竭患者的线粒体功能障碍，以及在使用以多柔比星为基础的药物时评估心脏毒性。

一项针对离体大鼠心脏的实验研究表明了，向灌注混合物中注入多柔比星会导致^{99m}Tc-MIBI蓄积减少，多柔比星浓度的增加会导致放射性药物捕获量呈剂量依赖性逐渐减少。此外，输注多柔比星5分钟后，心肌固定^{99m}Tc-MIBI的能力受损，不仅注射的剂量无法保留，而且先进入心脏的指标也被洗脱至初始水平[48]。大鼠腹腔注射多柔比星14天后进行了体内研究。结果表明了，随着多柔比星剂量的增加，^{99m}Tc-MIBI的蓄积量明显减少（多柔比星剂量为10mg/kg时，从给药剂量/g的 $2.3 \pm 0.3\%$ 降至 $0.9 \pm 0.2\%$ ， $p < 0.05$ ）。多柔比星剂量为10mg/kg时，视野中肉眼可见的受损线粒体数量增加了三倍。

在俄罗斯联邦，射血分数保留型心力衰竭患者人数已占慢性心力衰竭患者总人数的53%，在欧洲和美国则占51 - 63%。射血分数保留型心力衰竭的表型多样性与一系列风险因素的影响有关，这些风险因素会启动一种或多种病理生理机制，包括线粒体功能障碍。在射血分数保留型心力衰竭患者中识别出^{99m}Tc-MIBI清除加速的人群可能有助



Random-Effects Model (k=6)

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	9,58	1,52	6,31	<0,001	6,600	12,554

Note. Tau² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood

Heterogeneity Statistics

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
3,158	9,9697 (SE=8,7429)	73,13%	3.721	.	5,000	18,575	0,002

图3. 荟萃分析结果 (k=6项研究)。平均差异从5.3000到14.9900不等；大多数估计值为正值 (100%)。基于随机效应模型的平均差异估计值为9.5771 (95%置信区间: 6.6001-12.5540)；平均结果与零有显著差异 (z=6.3053; p<0.0001)。

于更好地对这些患者进行风险分层[49]。此外，该技术还可用于评估慢性心力衰竭药物治疗中前景看好的药物的效果，以及预测心脏再同步化治疗和使用心脏除颤器的疗效。

尽管本综述提供了基本的临床证据基础，但应注意的是，有关 ^{99m}Tc -MIBI洗脱率的研究并不多。在所分析的文献中，没有发现系统型综述或荟萃分析。此外，也没有使用 ^{99m}Tc -MIBI清除率来确定治疗策略的随机研究。很可能这与影响洗脱率的因素有关：患者年龄、性别和基本病变。数据收集方案和确定 ^{99m}Tc -MIBI清除率的方法都没有标准化。该放射性药物正常清除率和病理清除率的边界值尚未确定。首先，这是指正常情况下的清除率值（表1），它表现出高变异性。洗脱率的计算公式存在差异：一些研究对纵隔区域的 ^{99m}Tc 半衰期和/或闪烁计数进行了校正，而另一些研究则没有。大多数研究都是针对小样本患者进行的。只有一篇论文将描述线粒体功能障碍的放射学发现与这些细胞器的显微镜检查术联系起来[14]。

结论

^{99m}Tc -MIBI的反向再分布及其加速清除代表一种基于线粒体功能障碍的普遍非特异性心肌损伤闪烁成像模式。文献分析表明，这种方法在非缺血性慢性心力衰竭中临床应用的证据基础最多。

体内检查表明， ^{99m}Tc -MIBI的加速清除与线粒体显微检查术数据相关：

- 线粒体显微检查术和心肌组织学研究数据；
- 左心室收缩力和血流动力学；
- 钠尿肽水平；
- 对体育运动耐力；
- 冠状动脉粥样硬化的严重程度；
- 心肌氧化代谢；
- 心血管事件的风险水平。

与 ^{123}I -MIBG心脏闪烁成像相比， ^{99m}Tc -MIBI是一种更便宜、更容易获得、更广泛使用的放射性药物，而 ^{123}I -MIBG则需要用回旋加速器生产 ^{123}I ，因此两者的相关性尤为重要。 ^{99m}Tc -MIBI从心脏中的洗脱率可能是临床医学中评估和监测线粒体损伤的有效技术。还需要进一步的研究来验证该方法是否可作为线粒体功能的无创评估方法。

ADDITIONAL INFORMATION

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. 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. M.O. Gulya — selection and analysis of publications, writing the manuscript, preparing tables and illustrations; K.V. Zavadovsky — concept and design of the article, writing the text of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vaduganathan M., Mensah G.A., Turco J.V., et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk // *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. Vol. 80, N 25. P. 2361–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005
2. Murray A.J., Edwards L.M., Clarke K. Mitochondria and heart failure // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2007. Vol. 10, N 6. P. 704–711. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f0ecbe. Erratum in: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011. Vol. 14, N 1. P. 111.
3. Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. Energy metabolism in heart failure // *The Journal of Physiology*. 2004. Vol. 555, N 1. P. 1–13. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055095
4. Dedkova E.N., Blatter L.A. Measuring mitochondrial function in intact cardiac myocytes // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012. Vol. 52, N 1. P. 48–61. doi: 10.1016/j.jmcc.2011.08.030
5. Schuster A., Morton G., Chiribiri A., et al. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 59, N 4. P. 359–370. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.076
6. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration // *BMJ*. 2009. Vol. 339, N 1. P. b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700
7. Boschi A., Uccelli L., Marvelli L., et al. Technetium-99m Radiopharmaceuticals for Ideal Myocardial Perfusion Imaging: Lost and Found Opportunities // *Molecules*. 2022. Vol. 27, N 4. P. 1188. doi: 10.3390/molecules27041188
8. Завадовский К.В., Веснина Ж.В., Анашбаев Ж.Ж., и др. Современное состояние ядерной кардиологии в Российской Федерации // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 12. С. 105–114. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5134
9. Piwnica-Worms D., Kronauge J.F., Chiu M.L. Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and accumulation in cultured chick myocardial cells // *Journal of nuclear medicine*. 1991. Vol. 32, N 10. P. 1992–1999.
10. Backus M., Piwnica-Worms D., Hockett D., et al. Microprobe analysis of Tc-MIBI in heart cells: calculation of mitochondrial membrane potential // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1993. Vol. 265, N 1. P. C178–C187. doi: 10.1152/ajpcell.1993.265.1.C178
11. Crane P., Laliberté R., Heminway S., et al. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention // *European Journal of Nuclear Medicine*. 1993. Vol. 20, N 1. P. 20–25. doi: 10.1007/BF02261241

12. Fukushima K., Momose M., Kondo C., et al. Myocardial kinetics of (201)Thallium, (99m)Tc-tetrofosmin, and (99m)Tc-sestamibi in an acute ischemia-reperfusion model using isolated rat heart // *Annals of Nuclear Medicine*. 2007. Vol. 21, N 5. P. 267–273. doi: 10.1007/s12149-007-0019-x
13. Masuda A., Yoshinaga K., Naya M., et al. Accelerated (99m)Tc-sestamibi clearance associated with mitochondrial dysfunction and regional left ventricular dysfunction in reperfused myocardium in patients with acute coronary syndrome. *EJNMMI Research*. 2016. Vol. 6, N 1. P. 41. doi: 10.1186/s13550-016-0196-5
14. Hayashi D., Ohshima S., Isobe S., et al. Increased (99m)Tc-sestamibi washout reflects impaired myocardial contractile and relaxation reserve during dobutamine stress due to mitochondrial dysfunction in dilated cardiomyopathy patients // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 61, N 19. P. 2007–2017. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.074
15. Othman M.O.M., Moustafa H.M., El-Ghany M.M.A., et al. The value of myocardial MIBI washout rate in risk stratification of coronary artery disease. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021. Vol. 52, N 1. doi: 10.1186/s43055-020-00382-0
16. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J., et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016. Vol. 23, N 3. P. 606–639. doi: 10.1007/s12350-015-0387-x. Erratum in: *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016. Vol. 23, N 3. P. 640–642.
17. Dorbala S., Ananthasubramaniam K., Armstrong I.S., et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018. Vol. 25, N 5. P. 1784–1846. doi: 10.1007/s12350-018-1283-y
18. Du B., Li N., Li X., et al. Myocardial washout rate of resting 99mTc-Sestamibi (MIBI) uptake to differentiate between normal perfusion and severe three-vessel coronary artery disease documented with invasive coronary angiography // *Annals of Nuclear Medicine*. 2014. Vol. 28, N 3. P. 285–292. doi: 10.1007/s12149-013-0803-8
19. Ikawa M., Kawai Y., Arakawa K., et al. Evaluation of respiratory chain failure in mitochondrial cardiomyopathy by assessments of 99mTc-MIBI washout and 123I-BMIPP/99mTc-MIBI mismatch // *Mitochondrion*. 2007. Vol. 7, N 1-2. P. 164–170. doi: 10.1016/j.mito.2006.11.008
20. Takeishi Y., Sukekawa H., Fujiwara S., et al. Reverse redistribution of technetium-99m-sestamibi following direct PTCA in acute myocardial infarction // *Journal of nuclear medicine*. 1996. Vol. 37, N 8. P. 1289–1294.
21. Fujiwara S., Takeishi Y., Hirono O., et al. Reverse redistribution of 99m Tc-sestamibi after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction: relationship with wall motion and functional response to dobutamine stimulation // *Nuclear Medicine Communications*. 2001. Vol. 22, N 11. P. 1223–1230. doi: 10.1097/00006231-200111000-00009
22. Ono S., Yamaguchi H., Takayama S., et al. [Rest delayed images on 99mTc-MIBI myocardial SPECT as a noninvasive screen for the diagnosis of vasospastic angina pectoris] // *Kaku Igaku*. 2002. Vol. 39, N 2. P. 117–124. (In Japanese).
23. Chen Y., Pang Z.K., Wang J., et al. Serial Changes of 99mTc-Sestamibi Washout Due to Coronary Spasm Captured by Dynamic Myocardial Perfusion Imaging With Cardiac Dedicated CZT-SPECT: a Case Report // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2022. Vol. 15, N 3. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013687
24. Kato T., Noda T., Tanaka S., et al. Impact of accelerated washout of Technetium-99m-sestamibi on exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome: single-center experience // *Heart and Vessels*. 2022. Vol. 37, N 9. P. 1506–1515. doi: 10.1007/s00380-022-02058-3
25. Bengel F.M., Permanetter B., Ungerer M., et al. Non-invasive estimation of myocardial efficiency using positron emission tomography and carbon-11 acetate—comparison between the normal and failing human heart // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000. Vol. 27, N 3. P. 319–326. doi: 10.1007/s002590050040
26. Hoff J., Burchert W., Börner A.R., et al. [1-(11)C]Acetate as a quantitative perfusion tracer in myocardial PET // *Journal of nuclear medicine*. 2001. Vol. 42, N 8. P. 1174–1182.
27. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N., et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022. Vol. 29, N 6. P. 3137–3151. doi: 10.1007/s12350-021-02620-y
28. Wu I.C., Ohsawa I., Fuku N., et al. Metabolic analysis of 13C-labeled pyruvate for noninvasive assessment of mitochondrial function // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010. Vol. 1201, N 1. P. 111–120. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05636.x
29. Завадовский К.В., Мишкина А.И., Мочула А.В., и др. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2017. Т. 7, № 2. С. 56–64. doi: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64
30. Завадовский К.В., Мочула А.В., Врублевский А.В., и др. Роль нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с определением резерва миокардиального кровотока в оценке значимости стенозов коронарных артерий // *Российский кардиологический журнал*. 2019. Т. 24, № 12. С. 40–46. doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-40-46
31. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N., et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022. Vol. 29, N 3. P. 1051–1063. doi: 10.1007/s12350-020-02395-8
32. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, N 3. P. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, N 44. P. 4242.
33. Kumita S., Seino Y., Cho K., et al. Assessment of myocardial washout of Tc-99m-sestamibi in patients with chronic heart failure: comparison with normal control // *Annals of Nuclear Medicine*. 2002. Vol. 16, N 4. P. 237–242. doi: 10.1007/BF03000101
34. Sugiura T., Takase H., Toriyama T., et al. Usefulness of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy for evaluating congestive heart

failure // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006. Vol. 13, N 1. P. 64–68. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.10.003

35. Matsuo S., Nakae I., Tsutamoto T., et al. A novel clinical indicator using Tc-99m sestamibi for evaluating cardiac mitochondrial function in patients with cardiomyopathies // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007. Vol. 14, N 2. P. 215–220. doi: 10.1016/j.nuclcard.2006.10.022

36. Yamanaka M., Takao S., Otsuka H., et al. The Utility of a Combination of 99mTc-MIBI Washout Imaging and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cardiomyopathy // *Annals of Nuclear Cardiology*. 2021. Vol. 7, N 1. P. 8–16. doi: 10.17996/anc.21-00124

37. Takehana K., Maeba H., Ueyama T., et al. Direct correlation between regional systolic function and regional washout rate of ^{99m}Tc-sestamibi in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Nuclear Medicine Communications*. 2011. Vol. 32, N 12. P. 1174–1178. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834b60be

38. Shiroodi M.K., Shafiei B., Baharfard N., et al. 99mTc-MIBI washout as a complementary factor in the evaluation of idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM) using myocardial perfusion imaging // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2012. Vol. 28, N 1. P. 211–217. doi: 10.1007/s10554-010-9770-5

39. Morishita S., Kondo Y., Nomura M., et al. Impaired retention of technetium-99m tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy // *The American Journal of Cardiology*. 2001. Vol. 87, N 6. P. 743–747. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01494-6

40. Thet-Thet-Lwin, Takeda T., Wu J., et al. Enhanced washout of 99mTc-tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy: quantitative comparisons with regional 123I-BMIPP uptake and wall thickness determined by MRI // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003. Vol. 30, N 7. P. 966–973. doi: 10.1007/s00259-003-1163-8

41. Sun M., Li Y., Li N., et al. Preliminary clinical investigation of 99mTc-methoxyisobutylisonitrile washout rate in hypertrophic cardiomyopathy // *Nuclear Medicine Communications*. 2008. Vol. 29, N 8. P. 686–689. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283009f36

42. Isobe S., Ohshima S., Unno K., et al. Relation of 99mTc-sestamibi washout with myocardial properties in patients with hypertrophic

cardiomyopathy // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010. Vol. 17, N 6. P. 1082–1090. doi: 10.1007/s12350-010-9266-7

43. Sarai M., Motoyama S., Kato Y., et al. (99m)Tc-MIBI Washout Rate to Evaluate the Effects of Steroid Therapy in Cardiac Sarcoidosis // *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2013. Vol. 1, N 2. P. 4–9.

44. Suzuki M., Izawa Y., Fujita H., et al. Efficacy of myocardial washout of 99mTc-MIBI/Tetrofosmin for the evaluation of inflammation in patients with cardiac sarcoidosis: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings // *Annals of Nuclear Medicine*. 2022. Vol. 36, N 6. P. 544–552. doi: 10.1007/s12149-022-01735-7

45. Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Lishmanov Y.B., Lebedev D.I. Perfusion and metabolic scintigraphy with (123I)-BMIPP in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy // *Annals of Nuclear Medicine*. 2016. Vol. 30, N 5. P. 325–333. doi: 10.1007/s12149-016-1064-0

46. Matsuo S., Nakajima K., Kinuya S., et al. Cardiac scintigraphic findings of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: A case report // *Experimental and clinical cardiology*. 2008. Vol. 13, N 2. P. 93–95.

47. Мигунова Е.В., Нефедова Г.А., Кудряшова Н.Е., и др. Оценка митохондриальной дисфункции пересаженного сердца радионуклидным методом (два клинических наблюдения) // *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020. Т. 10, № 3. С. 156–164. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-3-156-164

48. Safee Z.M., Baark F., Waters E.C.T., et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using perfusion-corrected 99mTc sestamibi SPECT // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 216. doi: 10.1038/s41598-018-36721-5

49. Мочула А.В., Копьева К.В., Мальцева А.Н., и др. Резерв коронарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 2. С. 44–52. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4743

REFERENCES

1. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(25):2361–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005

2. Murray AJ, Edwards LM, Clarke K. Mitochondria and heart failure. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2007;10(6):704–711. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f0e3be. Erratum in: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011;14(1):111.

3. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *The Journal of Physiology*. 2004;555(1):1–13. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055095

4. Dedkova EN, Blatter LA. Measuring mitochondrial function in intact cardiac myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(1):48–61. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.030

5. Schuster A, Morton G, Chiribiri A, et al. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance.

Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(4):359–370. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.076

6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339(1):b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700

7. Boschi A, Uccelli L, Marvelli L, et al. Technetium-99m Radiopharmaceuticals for Ideal Myocardial Perfusion Imaging: Lost and Found Opportunities. *Molecules*. 2022;27(4):1188. doi: 10.3390/molecules27041188

8. Zavadovsky KV, Vesnina ZhV, Anashbaev ZhZh, et al. Current status of nuclear cardiology in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):105–114. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5134

9. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and

accumulation in cultured chick myocardial cells. *Journal of nuclear medicine*. 1991;32(10):1992–1999.

10. Backus M, Piwnica-Worms D, Hockett D, et al. Microprobe analysis of Tc-MIBI in heart cells: calculation of mitochondrial membrane potential. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1993;265(1):C178–C187. doi: 10.1152/ajpcell.1993.265.1.C178

11. Crane P, Laliberté R, Heminway S, et al. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1993;Vol. 20(1):20–25. doi: 10.1007/BF02261241

12. Fukushima K, Momose M, Kondo C, et al. Myocardial kinetics of (201)Thallium, (99m)Tc-tetrofosmin, and (99m)Tc-sestamibi in an acute ischemia-reperfusion model using isolated rat heart. *Annals of Nuclear Medicine*. 2007;21(5):267–273. doi: 10.1007/s12149-007-0019-x

13. Masuda A, Yoshinaga K, Naya M, et al. Accelerated (99m)Tc-sestamibi clearance associated with mitochondrial dysfunction and regional left ventricular dysfunction in reperfused myocardium in patients with acute coronary syndrome. *EJNMMI Research*. 2016;6(1):41. doi: 10.1186/s13550-016-0196-5

14. Hayashi D, Ohshima S, Isoke S, et al. Increased (99m)Tc-sestamibi washout reflects impaired myocardial contractile and relaxation reserve during dobutamine stress due to mitochondrial dysfunction in dilated cardiomyopathy patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(19):2007–2017. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.074

15. Othman MOM, Moustafa HM, El-Ghany MMA, et al. The value of myocardial MIBI washout rate in risk stratification of coronary artery disease. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021;52(1). doi: 10.1186/s43055-020-00382-0

16. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016;23(3):606–639. doi: 10.1007/s12350-015-0387-x. Erratum in: *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016;23(3):640–642.

17. Dorbala S, Ananthasubramanian K, Armstrong IS, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;25(5):1784–1846. doi: 10.1007/s12350-018-1283-y

18. Du B, Li N, Li X, et al. Myocardial washout rate of resting 99mTc-Sestamibi (MIBI) uptake to differentiate between normal perfusion and severe three-vessel coronary artery disease documented with invasive coronary angiography. *Annals of Nuclear Medicine*. 2014;28(3):285–292. doi: 10.1007/s12149-013-0803-8

19. Ikawa M, Kawai Y, Arakawa K, et al. Evaluation of respiratory chain failure in mitochondrial cardiomyopathy by assessments of 99mTc-MIBI washout and 123I-BMIPP/99mTc-MIBI mismatch. *Mitochondrion*. 2007;7(1-2):164–170. doi: 10.1016/j.mito.2006.11.008

20. Takeishi Y, Sukekawa H, Fujiwara S, et al. Reverse redistribution of technetium-99m-sestamibi following direct PTCA in acute myocardial infarction. *Journal of nuclear medicine*. 1996;37(8):1289–1294.

21. Fujiwara S, Takeishi Y, Hirono O, et al. Reverse redistribution of 99m Tc-sestamibi after direct percutaneous transluminal coronary

angioplasty in acute myocardial infarction: relationship with wall motion and functional response to dobutamine stimulation. *Nuclear Medicine Communications*. 2001;22(11):1223–1230. doi: 10.1097/00006231-200111000-00009

22. Ono S, Yamaguchi H, Takayama S, et al. [Rest delayed images on 99mTc-MIBI myocardial SPECT as a noninvasive screen for the diagnosis of vasospastic angina pectoris]. *Kaku Igaku*. 2002;39(2):117–124. (In Japanese).

23. Chen Y, Pang ZK, Wang J, et al. Serial Changes of 99mTc-Sestamibi Washout Due to Coronary Spasm Captured by Dynamic Myocardial Perfusion Imaging With Cardiac Dedicated CZT-SPECT: a Case Report. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2022;15(3). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013687

24. Kato T, Noda T, Tanaka S, et al. Impact of accelerated washout of Technetium-99m-sestamibi on exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome: single-center experience. *Heart and Vessels*. 2022;37(9):1506–1515. doi: 10.1007/s00380-022-02058-3

25. Bengel FM, Permanetter B, Ungerer M, et al. Non-invasive estimation of myocardial efficiency using positron emission tomography and carbon-11 acetate--comparison between the normal and failing human heart. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000;27(3):319–326. doi: 10.1007/s002590050040

26. Hoff J, Burchert W, Börner AR, et al. [1-(11C)Acetate as a quantitative perfusion tracer in myocardial PET. *Journal of nuclear medicine*. 2001;42(8):1174–1182.

27. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29(6):3137–3151. doi: 10.1007/s12350-021-02620-y

28. Wu IC, Ohsawa I, Fuku N, et al. Metabolic analysis of 13C-labeled pyruvate for noninvasive assessment of mitochondrial function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1201(1):111–120. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05636.x

29. Zavadovsky KV, Mishkina AI, Mochula AV, et al. The method for correction of motion artefacts to improve myocardial perfusion imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2017;7(2):56–64. (In Russ). doi: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64

30. Zavadovsky KV, Mochula AV, Vrublevsky AV, et al. Role of stress in dynamic single-photon emission computed tomography with myocardial perfusion reserve determination in assessing the severity of coronary artery stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):40–46. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-40-46

31. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29(3):1051–1063. doi: 10.1007/s12350-020-02395-8

32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *European Heart Journal*. 2020;41(44):4242.

33. Kumita S, Seino Y, Cho K, et al. Assessment of myocardial washout of Tc-99m-sestamibi in patients with chronic heart failure:

- comparison with normal control. *Annals of Nuclear Medicine*. 2002;16(4):237–242. doi: 10.1007/BF03000101
- 34.** Sugiura T, Takase H, Toriyama T, et al. Usefulness of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy for evaluating congestive heart failure. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006;13(1):64–68. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.10.003
- 35.** Matsuo S, Nakae I, Tsutamoto T, et al. A novel clinical indicator using Tc-99m sestamibi for evaluating cardiac mitochondrial function in patients with cardiomyopathies. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14(2):215–220. doi: 10.1016/j.nuclcard.2006.10.022
- 36.** Yamanaka M, Takao S, Otsuka H, et al. The Utility of a Combination of 99mTc-MIBI Washout Imaging and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Cardiology*. 2021;7(1):8–16. doi: 10.17996/anc.21-00124
- 37.** Takehana K, Maeba H, Ueyama T, et al. Direct correlation between regional systolic function and regional washout rate of ^{99m}Tc-sestamibi in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Nuclear Medicine Communications*. 2011;32(12):1174–1178. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834b60be
- 38.** Shiroodi MK, Shafiei B, Baharfard N, et al. 99mTc-MIBI washout as a complementary factor in the evaluation of idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM) using myocardial perfusion imaging. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2012;28(1):211–217. doi: 10.1007/s10554-010-9770-5
- 39.** Morishita S, Kondo Y, Nomura M, et al. Impaired retention of technetium-99m tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2001;87(6):743–747. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01494-6
- 40.** Thet-Thet-Lwin, Takeda T, Wu J, et al. Enhanced washout of 99mTc-tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy: quantitative comparisons with regional 123I-BMIPP uptake and wall thickness determined by MRI. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003;30(7):966–973. doi: 10.1007/s00259-003-1163-8
- 41.** Sun M, Li Y, Li N, et al. Preliminary clinical investigation of 99mTc-methoxyisobutylisonitrile washout rate in hypertrophic cardiomyopathy. *Nuclear Medicine Communications*. 2008;29(8):686–689. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283009f36
- 42.** Isobe S, Ohshima S, Unno K, et al. Relation of 99mTc-sestamibi washout with myocardial properties in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010;17(6):1082–1090. doi: 10.1007/s12350-010-9266-7
- 43.** Sarai M, Motoyama S, Kato Y, et al. (99m)Tc-MIBI Washout Rate to Evaluate the Effects of Steroid Therapy in Cardiac Sarcoidosis. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2013;1(2):4–9.
- 44.** Suzuki M, Izawa Y, Fujita H, et al. Efficacy of myocardial washout of 99mTc-MIBI/Tetrofosmin for the evaluation of inflammation in patients with cardiac sarcoidosis: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings. *Annals of Nuclear Medicine*. 2022;36(6):544–552. doi: 10.1007/s12149-022-01735-7
- 45.** Zavadovsky KV, Gulya MO, Lishmanov YB, Lebedev DI. Perfusion and metabolic scintigraphy with (123)I-BMIPP in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Medicine*. 2016;30(5):325–333. doi: 10.1007/s12149-016-1064-0
- 46.** Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S, et al. Cardiac scintigraphic findings of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: A case report. *Experimental and clinical cardiology*. 2008;13(2):93–95.
- 47.** Migunova EV, Nefedova GA, Kudryashova NE, et al. Evaluation of mitochondrial dysfunction of a transplanted heart with radionuclide method (clinical observations). *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(3):156–164. (In Russ). doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-3-156-164
- 48.** Safee ZM, Baark F, Waters ECT, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using perfusion-corrected 99mTc sestamibi SPECT. *Scientific Reports*. 2019;9(1):216. doi: 10.1038/s41598-018-36721-5
- 49.** Mochula AV, Kop'eva KV, Maltseva AN, et al. Coronary flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):44–52. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2022-4743

AUTHORS' INFO

* **Konstantin V. Zavadovsky**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: Russia, 634012, Tomsk, Kievskaya Str 111A;
ORCID: 0000-0002-1513-8614;
eLibrary SPIN: 5081-3495;
e-mail: konstzav@gmail.com

Marina O. Gulya, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-5689-9754;
eLibrary SPIN: 3064-3773;
e-mail: mgulyatomsk@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Завадовский Константин Валерьевич**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская 111А;
ORCID: 0000-0002-1513-8614;
eLibrary SPIN: 5081-3495;
e-mail: konstzav@gmail.com

Гуля Марина Олеговна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5689-9754;
eLibrary SPIN: 3064-3773;
e-mail: mgulyatomsk@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569149>

Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике первичных внеозговых опухолей: обзор радиомических исследований

А.В. Капишников¹, Е.Н. Суровцев^{1,2}

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация;

² Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина, Тольятти, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Анализ данных магнитно-резонансной томографии является основным методом для предоперационной дифференциальной диагностики первичных внеозговых опухолей. Однако точное их разграничение только на основе визуальной оценки этих данных может быть затруднительно.

Радиомика — это количественный подход к анализу данных медицинских изображений, позволяющий выявить взаимосвязь данных визуализации с фенотипическими и генотипическими особенностями опухолей.

Ранее в ряде аналитических публикаций проводилось обобщение результатов исследований, посвящённых дифференциальной диагностике первичных внеозговых опухолей на основе принципов радиомики. Быстрое накопление новых клинических примеров и увеличение количества исследований по данной проблеме обуславливают необходимость их дальнейшего анализа и систематизации, что и послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Цель — систематизировать существующие данные о возможностях радиомики для дифференциальной диагностики первичных внеозговых опухолей.

Материалы и методы. Проведены поиск и анализ публикаций на русском и английском языках за последние пять лет. Поиск осуществлялся в системах PubMed/Medline, Google Scholar и eLibrary. В окончательный анализ включено 19 публикаций, касающихся дифференциальной диагностики первичных внеозговых опухолей, в которых были приведены радиомические признаки, использованные для дифференциальной диагностики новообразований.

Результаты. Во всех исследованиях было показано наличие взаимосвязи между радиомическими параметрами (текстурными и гистограммными) и типом опухоли. Эффективность дифференциальной диагностики опухолей радиомическими моделями превосходила эффективность классификации новообразований рентгенологами.

Наиболее часто использовались следующие алгоритмы для создания математических моделей классификации опухолей на основе радиомических параметров: метод опорных векторов, логистическая регрессия, случайный лес. Методы опорных векторов и логистической регрессии продемонстрировали лучшие и более стабильные результаты.

Заключение. Использование концепции радиомики показывает многообещающие результаты в дифференциальной диагностике первичных внеозговых опухолей. Дальнейшее развитие этого направления требует стандартизации как методов сегментации, так и набора признаков, а также эффективного метода математического моделирования.

Ключевые слова: первичные внеозговые опухоли; магнитно-резонансная томография; менингиомы; радиомика; информационные технологии.

Как цитировать:

Капишников А.В., Суровцев Е.Н. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике первичных внеозговых опухолей: обзор радиомических исследований // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 529–542. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569149>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569149>

Magnetic resonance imaging for the differential diagnosis of primary extra-axial brain tumors: a review of radiomic studies

Aleksandr V. Kapishnikov¹, Evgeniy N. Surovcev^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

² Dr. Sergey Berezin Medical Institute (MIBS), Togliatti, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The analysis of magnetic resonance imaging data is considered the main method for the preoperative differential diagnosis of primary extra-axial tumors. However, the exact distinction of different primary extra-axial tumors based only on visual rating can be challenging. Radiomics is a quantitative method of analyzing medical image data, which allows us to understand and observe the connection between visual data and phenotypic and genotypic features of tumors. Earlier, several publications presented generalized results of research aimed at the differential diagnosis of primary extra-axial tumors based on the principles of radiomics. Fast accumulation of new clinical cases and increasing of the amounts of research on these cases demonstrate the need for their further analysis and systematization, which has led to this review.

AIM: To conduct a systematic analysis of existing data on radiomics potential for the differential diagnosis of primary extra-axial tumors.

MATERIALS AND METHODS: The search for publications over the past 5 years in Russian and English was conducted in PubMed/Medline, Google Scholar, and eLibrary databases. The final analysis included 19 papers on the differential diagnosis of extra-axial tumors. The included publications provided radiomic features used for the differential diagnosis of neoplasms.

RESULTS: All studies demonstrated the existence of a connection between radiomic parameters (textural and histogram) and tumor type. The effectiveness of tumor differential diagnostics with radiomic models exceeded the neoplasm classification made by radiologists. The most frequently used algorithms for creating mathematical models of tumor classification based on radiomic parameters were the reference vector method, logistic regression, and random forest.

CONCLUSION: The use of the radiomic concept shows promising results in the differential diagnosis of primary extra-axial tumors. Further development in this area demands the standardization of both the segmentation method and the set of features and an effective method of mathematics modeling.

Keywords: primary extra-axial brain tumors; magnetic resonance imaging; meningiomas; radiomics; information technology.

To cite this article:

Kapishnikov AV, Surovcev EN. Magnetic resonance imaging for the differential diagnosis of primary extra-axial brain tumors: a review of radiomic studies. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):529–542. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569149>

Submitted: 07.09.2023

Accepted: 19.10.2023

Published online: 16.11.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569149>

磁共振成像在原发性脑外肿瘤鉴别诊断中的应用：影像组学研究综述

Aleksandr V. Kapishnikov¹, Evgeniy N. Surovcev^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

² Dr. Sergey Berezin Medical Institute (MIBS), Togliatti, Russian Federation

简评

论证。磁共振成像数据分析是术前原发性脑外肿瘤鉴别诊断的主要方法。然而，仅凭对这些数据的目测评估很难准确区分不同的原发性脑外肿瘤。

影像组学是一种分析医学影像数据的定量方法。其允许确定成像数据与肿瘤表型和基因型特征之间的关系。

此前，一些分析性出版物总结了根据影像组学原理对原发性脑外肿瘤进行鉴别诊断的研究结果。随着新临床病例的迅速积累和相关研究的不断增加，有必要对其进行进一步分析和系统化。这就是本研究的基础。

该研究的目的是系统整理有关影像组学在原发性脑外肿瘤鉴别诊断方面潜力的现有数据。

材料与方法。我们搜索并分析了过去五年中用俄语和英语发表的出版物。搜索是在PubMed/Medline、Google Scholar和eLibrary数据库中进行。最终分析包括19篇关于原发性脑外肿瘤鉴别诊断的出版物。这些出版物包括用于肿瘤鉴别诊断的影像组学特征。

结果。所有研究都表明了，影像组学参数（纹理的和直方图的）与肿瘤类型之间存在相关性。通过影像组学模型对肿瘤进行鉴别诊断的效率优于放射科医生对肿瘤进行分类的效率。为了创建肿瘤分类的模型，我们最常使用了以下算法：支持向量机、逻辑回归和随机森林。支持向量机和逻辑回归显示出更好、更稳定的结果。

结论。影像组学概念在原发性脑外肿瘤鉴别诊断中的应用显示出良好效果。这一方向的进一步发展需要分割方法和特征集标准化，以及有效的数学建模方法。

关键词：原发性脑外肿瘤；磁共振成像；脑膜瘤；影像组学；信息技术。

引用本文：

Kapishnikov AV, Surovcev EN. 磁共振成像在原发性脑外肿瘤鉴别诊断中的应用：影像组学研究综述. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):529–542. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569149>

收到：07.09.2023

接受：19.10.2023

发布日期：16.11.2023

论证

原发性脑外肿瘤的术前鉴别诊断基于磁共振成像 (MRI) 符号学分析, 最常见的包括一套标准的加权成像 (weighted images, WI): T2加权成像 (T2WI)、T1加权成像 (T1WI)、FLAIR、弥散加权成像 (DWI) 和增强后T1加权成像 (T1-CE) [1-3]。

原发性脑外肿瘤是一种异质性肿瘤, 包括脑膜 (脑膜瘤和间质瘤) 和颅神经 (神经瘤) 的良性和恶性肿瘤 [4]。

已对原发性脑外肿瘤的磁共振成像符号学进行了详细研究, 并在常规指南中进行了描述; 然而, 非典型磁共振成像模式的存在会导致仅凭目测很难对肿瘤进行鉴别诊断 [5, 6]。判断肿瘤类型的错误会导致患者治疗策略的错误选择 [1, 2, 7, 8]。在区分不同恶性程度的脑膜瘤、区分孤立性纤维瘤和脑膜瘤以及定位小脑桥小脑角原发性脑外肿瘤时最常遇到困难 [9-12]。

分析医学影像的定量方法目前最常用“影像组学”一词来描述。影像组学旨在揭示诊断图像的数字特征与肿瘤的表型和基因型特征之间的关系 [13]。

影像组学的基础是从图像中提取定量特征, 以客观描述成像表型, 并发现影像组学特征与肿瘤的遗传、分子和临床特征之间的关系 [14]。对分割的感兴趣区进行形态、直方图和纹理分析, 以从图像中提取定量参数。直方图和纹理特征显示在视觉评估中无法识别的结构特征 [15]。影像组学研究的一个特点是使用各种数学建模和深度学习方法。在其帮助下获得的鉴别诊断和预后模型应在独立样本上进行验证测试。影像组学有可能成为一种强大的临床决策支持工具 [16]。图1总结了影像组学分析的各个阶段。

在此之前, 一些分析性出版物总结了根据影像组学原理对原发性脑外肿瘤进行鉴别诊断的研究成果 [13, 17]。随着新临床案例的迅速积累和相关研究的不断增加, 有必要对其进行进一步分析和系统化, 这也是本综述的基础。

材料和方法

根据PRISMA标准 (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols, 2009年) 对过去五年的研究进行了系统性综述。

研究材料来自Pubmed/Medline、Google Scholar和eLibrary书目数据库中最近五年的科学出版物。关键词: MRI、meningioma、neuroma、schwannoma、solitary fibrous tumor、radiomic、texture、МРТ (磁共振成像)、менингиома (脑膜瘤)、невринома (神经瘤)、шваннома (神经鞘瘤)、солитарная фиброзная опухоль (孤立性纤维瘤)、радиомика (影像组学)、текстура (纹理)。

通过分析所选文章的摘要, 我们排除了未涉及原发性脑外肿瘤鉴别诊断的出版物。在对文献 (包括研究的设计、目的、方法和结果) 进行分析后, 我们排除了未介绍用于肿瘤鉴别诊断的影像组学特征的论文。

因此, 有19篇文献被纳入了本次综述。研究设计如图2所示。

估计参数

在系统性综述中, 根据以下参数对所选出版物进行了评估:

- 诊断问题;
- 患者人数;

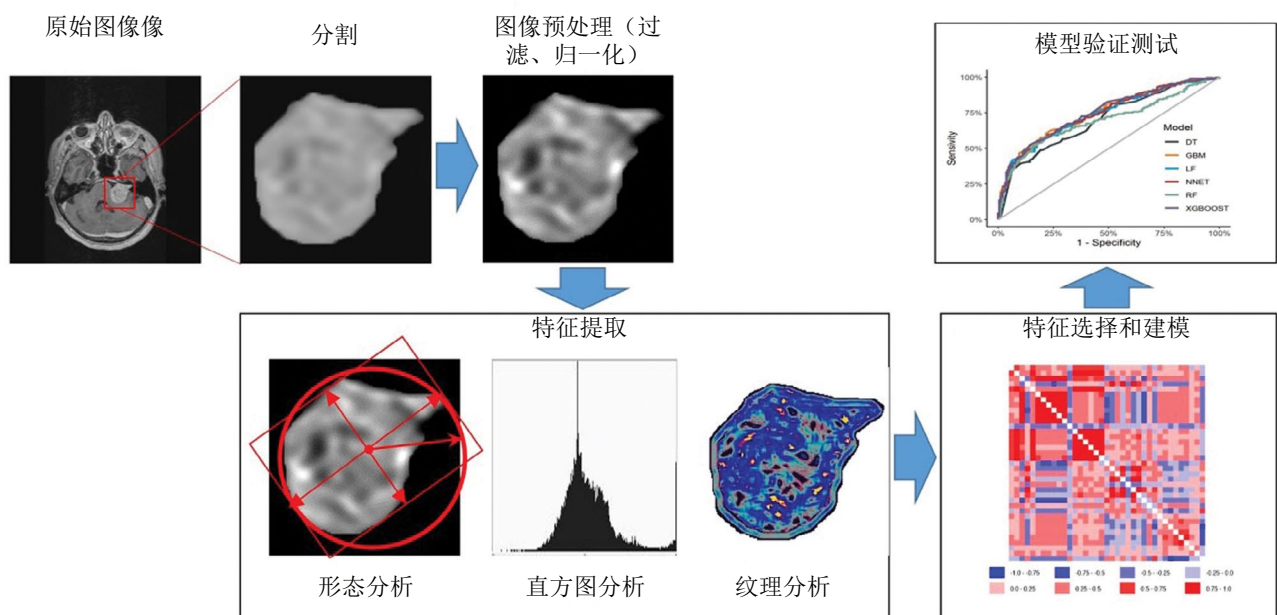


图1. 影像组学分析各个阶段。

- 肿瘤分割方法;
 - 加权成像类型;
 - 信息性鉴别诊断特征;
 - 应用的数学建模方法;
 - 数学分类模型的验证测试。
- 综述包括原始临床研究数据。

结果

一系列研究都对磁共振成像图像的影像组学特征在原发性脑外肿瘤鉴别诊断方面的有效性进行了研究。过去五年中,在Pubmed/Medline和Google Scholar书目数据库中搜索“(meningioma or neuroma or schwannoma or solitary fibrous tumor)+(texture or radiomic)+MRI”,共找到121篇文献资料。通过“МРТ, менингиома, невринома, шваннома, солитарная фиброзная опухоль, радиомика, текстура”(“磁共振成像、脑膜瘤、神经瘤、神经鞘瘤、孤立性纤维瘤、影像组学、纹理”)等词的不同组合进行查询,在eLibrary数据库中仅找到一篇出版物。经过分析,19项英文和俄文研究被纳入综述。

表1列出了根据研究设计所选出版物的特点。

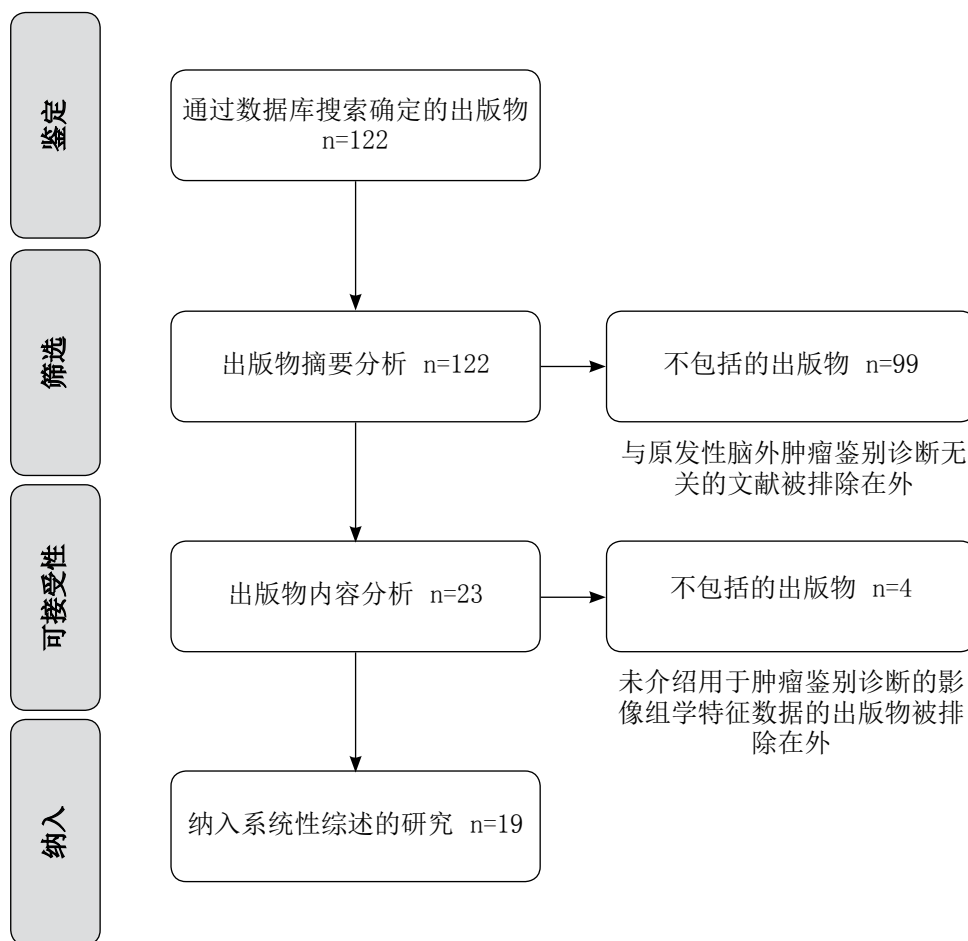


图2. 研究设计。

讨论 鉴别诊断问题

良性和恶性脑膜瘤的鉴别诊断在研究数量上占主导地位(12项研究)。脑膜瘤和孤立性纤维瘤的鉴别诊断是四项研究的任务。脑膜瘤和血管瘤/颅咽管瘤/神经瘤的鉴别诊断各有一项研究。

已进行的大多数研究都涉及两种原发性脑外肿瘤类型之间的“二元”分类[18, 19, 22-32, 34, 35]。鉴于所有原发性脑外肿瘤的符号学都很相似,能够在两种预先约定的肿瘤类型之间进行多类而不是二元分类的模型具有临床应用的优势。然而,只有四项研究对三种或三种以上原发性脑外肿瘤类型进行了鉴别诊断[20, 21, 33, 36]。

目测评估与基于磁共振成像符号学特征或影像组学参数的模型的肿瘤分类性能比较

在两项研究[20, 30]中对放射科医生和影像组学模型对肿瘤分类的有效性进行了比较。在这些研究中,肿瘤类型是根据放射科医生对磁共振成像图像的判断确定的,而不是根据成像特征建立数学模型。在这些情况下,影像组学模型的优势令人信服:其准确率高出10% - 17%。

表1. 使用放射组学分析在原发性脑外肿瘤鉴别诊断方面的诊断问题

1	2	3	4	5	6	7	8
作者	肿瘤类型	患者人数	分割	信息量最大的特征	建模方法	验证 (数量; %)	诊断信息量
不同恶性程度脑膜瘤的鉴别诊断							
Y. W. Park等 人, 2019年[18]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 恶性脑膜瘤 (Gr 2/3)	136	半自动	T1-CE (Histo, GLCM, GLRLM) ADC (Histo, GLCM, GLRLM)	RF, SVM	58; 42.6%	最佳模型 (SVM): AUC 0.86; Acc 89.7%; Sn 75%; Sp 93.5% 其他模型: AUC 0.74 - 0.85
K. R. Laukamp等 人, 2019年[19]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 恶性脑膜瘤 (Gr 2/3)	71	半自动	形状 FLAIR (GLCM) ADC (GLSZM)	LR	未进行	加权模型: AUC 0.72 - 0.8 加权组合模型: AUC 0.91; Sn 79%; Sp 89%
Y. Lu等人, 2019 年[20]	脑膜瘤 Gr 1/2/3	152	手动	ADC (Histo, GLCM, GLRLM, AU, Wav)	DT	46; 30.2%	影像组学模型: Acc 79.51% 模型 (符号学+临床数据): Acc 62.96 放射科医生分类: Acc 61% - 62%
C. Chen等 人, 2019年[21]	脑膜瘤 Gr 1/2/3	150	手动	形状 T1-CE (GLCM, GLRLM, GLSZM)	LDA, SVM	30; 20%	最佳模型 (LDA): Acc 75.6% 其他模型: 57.6% - 73.3%
Y. Zhu等 人, 2019年[22]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 恶性脑膜瘤 (Gr 2/3)	181	手动	形状 T1-CE (GLCM, GLRLM, GLSZM)	SVM	82; 45.3%	最佳模型: AUC 0.811; Sn 76.9%; Sp 89.8%
O. Morin等 人, 2019年[23]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 恶性脑膜瘤 (Gr 2/3)	303	无数据	形状 T1-CE (Histo, Wav GLCM, GLRLM, GLSZM)	RF	85; 28.1%	符号学模型: AUC 0.68; Acc 62% 影像组学模型: AUC 0.71; Acc 65%
X. Li等人, 2019 年[24]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 恶性脑膜瘤 (Gr 2/3)	90	手动	形状 T2WI, T1WI和T1-CE (Histo)	LR	28; 31.1%	单个加权类型模型: AUC 0.781 - 0.821
C. Ke等人, 2020 年[25]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 恶性脑膜瘤 (Gr 2/3)	263	手动	T2WI (GLCM, GLRLM, GLSZM) T1WI (GLCM) T1-CE (GLRLM, GLSZM)	SVM	79; 30%	单一加权类型模型: AUC 0.67 - 0.75 ; Acc 68% - 75%; Sn 42% - 74%; Sp 67% - 82% 加权组合模型: AUC 0.83; Acc 80%; Sn 84%; Sp 78%
J. Hu等人, 2020 年[26]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 恶性脑膜瘤 (Gr 2/3)	316	半自动	形状 T2WI和T1WI (Wav) T1-CE (Histo, LSZM, Wav) ADC (Histo, GLCM, Wav) SWI (GLCM, Wav)	RF	未进行	模型 (符号学+临床数据): AUC 0.7 模型 (T2WI+T1WI+T1-CE): AUC 0.78; Acc 74%; Sn 65.5%; Sp 77.7% 模型 (T2WI+T1WI+T1-CE+ADC+SWI): AUC 0.81; Acc 78%; Sn 66.7%; Sp 83%

续表1

1	2	3	4	5	6	7	8
H. Chu等人, 2021年[27]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 恶性脑膜瘤 (Gr 2/3)	98	半自动	形状 T1-CE (Histo, GLCM, GLRLM, GLSZM)	LR	30; 30.6%	影像学模型: AUC 0.948; Acc 92.9%; Sn 91.7%; Sp 100%
Y. Han等人, 2021年[28]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 恶性脑膜瘤 (Gr 2/3)	131	无数据	形状 T1 FLAIR (Histo, GLRLM, GLSZM)	LR, RF, SVM, KNN, DT, XGB	27; 20.6%	T1 FLAIR模型: AUC 0.956; Sn 87%; Sp 92% 加权组合模型: AUC 0.922; Sn 87%; Sp 93%
J. Zhang等人, 2022年[29]	脑膜瘤 Gr 1/2	242	手动	T2WI (GLRLM, Wav) T1-CE (GLSZM, Wav)	LR	73; 30.2%	单一加权类型模型: AUC 0.67 - 0.717; Acc 61.1% - 69.4%; Sn 60.7% - 75%; Sp 61.4% - 65.9% 加权组合模型: AUC 0.734; Acc 72.2%; Sn 67.9%; Sp 75%
脑膜瘤和孤立性纤维瘤的鉴别诊断							
X. Li等人, 2019年[30]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 孤立性纤维瘤	67	手动	FLAIR, DWI和T1-CE (GLRLM)	SVM	20; 29.9%	T1-CE模型: AUC 0.90; Acc 87. % 放射科医生分类: AUC至0.7; Acc至77.3%
J. Dong等人, 2020年[31]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 孤立性纤维瘤	192	手动	T2WI (GLCM, GLRLM, GLSZM) T1WI (Histo, GLCM, GLSZM) T1-CE (Histo, GLCM, GLRLM)	LR	59; 30.7%	单一加权类型模型: AUC 0.772-0.864; Acc 69.5%-81.4%; Sn 60%-73.3%; Sp 79.3%-89.7% 加权组合模型: AUC 0.939; Acc 83.1%; Sn 90%; Sp 75.9%
Y. Fan等人, 2022年[32]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 孤立性纤维瘤	220	无数据	符号学 T2WI (Histo, GLCM, GLRLM) T1-CE (GLRLM)	SVM, LR	73; 33.2%	单一加权类型模型: AUC 0.75-0.85; Acc 69.9%-72.6%; Sn 68.5%-98%; Sp 13.6%-87.5% 加权组合模型: AUC 0.9; Acc 82.2%; Sn 79.6%; Sp 87.5% 模型 (临床数据+符号学): AUC 0.79; Acc 76.7%; Sn 79.6%; Sp 70.8%
J. Wei等人, 2022年[33]	脑膜瘤 Gr 1-3/孤立性纤维瘤	292	手动	T2WI (Histo, GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM, Wav) T1WI (GLCM, Wav, GLRLM) T1-CE (GLCM, Wav, GLSZM)	LR, DT, RF, SVM	88; 30.1%	模型 (临床数据+符号学): AUC 0.766; Acc 65.9%; Sn 67.4%; Sp 64.3% 单一加权类型模型: AUC 0.731 - 0.818; Acc 64.8% - 71.6%; Sn 63% - 89.1%; Sp 52.4% - 66.7% 加权组合模型: AUC 0.902; Acc 81.8%; Sn 89.1%; Sp 73.8%

表1结束

脑膜瘤和其他原发性脑外肿瘤的鉴别诊断

作者, 年份	肿瘤类型	数量	方法	影像学	LR	备注
Z. Tian 等人, 2020年 [34]	脑膜瘤/颅咽管瘤	127	手动	T2WI (Histo) T1-CE (Histo, GLCM)	LR	T1-CE的AUC模型: 0.776
C. Wang 等人, 2022年 [35]	脑膜瘤/血管瘤	96	手动	形状 T2WI, T1-CE和ADC (Histo, Wav) T1WI (Histo, GLSZM, GLRLM, Wav) DWI (GLCM, Wav)	KNN, LR, RF, SVM, XGB, DT	放射科医生分类: AUC 0.545 - 0.756 符号学模型: AUC 0.805 最佳模型 (ADC, SVM): AUC 0.95 其他影像学模型: AUC 0.73 - 0.94
E. N. Surovtsev 等人, 2023年 [36]	良性脑膜瘤 (Gr 1) / 恶性脑膜瘤 (Gr 2/3) / 神经瘤	66	自动	T2WI (GLCM, GLRLM, Wav) T1WI (GLCM, Wav) FLAIR (Wav) ADC (GLCM, GLRLM) T1-CE (Histo)	LDA	符号学模型: AUC 0.78; Sn 50% - 83.3%; Sp 75% - 81% 影像学模型: AUC 0.86; Sn 83.3% - 100%; Sp 91.7% - 100%

注。表中采用的缩略语:

肿瘤: Gr——Grade。

特征: ADC——测量扩散系数图; SWI——磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging); Histo——直方图; GLCM——灰度共生矩阵 (Gray Level Co-Occurrence Matrix); GLRLM——灰度级运行长度矩阵 (Gray Level Run Length Matrix); GLSZM——灰度大小区域矩阵 (Gray Level Size Zone Matrix); NGTDM——邻域灰度差矩阵 (Neighbouring Gray - Tone Difference Matrix); AU——自回归模型 (Autoregressive Model); Wav——小波 (Wavelet)。

数学建模方法: LR——逻辑回归; NB——朴素贝叶斯分类器; SVM——支持向量机; KNN——K-近邻法; DT——决策树; RF——随机森林; LDA——线性判别分析; XGB——极限梯度提升; MLP——多层感知器。

测试信息量参数: Acc——准确度; Sn——灵敏度; Sp——特异度; AUC——ROC曲线下面积 (Area Under Curve)。

五项研究[20, 23, 32, 33, 36]比较了基于磁共振成像符号学特征和影像组学参数的模型对肿瘤分类的正确性。这些研究中的视觉符号学特征都是系统化和分层的,因此可以根据这些特征建立数学模型。

在我们看来,用符号学数学模型进行肿瘤分类比放射科医生更有优势,这是因为放射科医生在鉴别诊断时主要受经验和主观判断的指导。同时,磁共振成像符号学的特征评估系统化、统一化,增强了其信息量。

基于影像组学参数的肿瘤鉴别模型明显优于放射科医生的肿瘤分类,其信息量也高于符号学模型。

应该指出的是,将影像组学模型的信息量与磁共振成像符号学的视觉评估结果进行比较的研究成果具有最大的价值。同时,影像组学方法毋庸置疑的优势仍然是可以为计算机决策支持系统自动分析图像。

患者样本量和模型验证测试

大多数研究的受检患者人数相对较少:

- 少于100名患者: 6篇文献[19, 24, 27, 30, 35, 36];
- 100-200名患者: 7篇文献[18, 20-22, 28, 31, 34];
- 200-300名患者: 4篇文献[25, 29, 32, 33];
- 超过300名患者: 2篇文献[23, 26]。

样本量最大是脑膜瘤鉴别诊断研究的典型特征。我们认为,样本量小的原因是不同原发性脑外肿瘤类型的发病率不均衡。其中大部分(超过80%)是良性脑膜瘤,而其他肿瘤则很少见[4],导致难以选择大量患者。

在84.2%的研究中进行了验证测试。大多数研究中的验证组约为患者总数的三分之一。值得注意的是,缺乏对验证样本的模型性能验证测试会降低鉴别诊断模型的临床意义。

肿瘤分割

肿瘤分割是影像组学分析的第一步,也是最基本的一步[14]。分割技术需要准确地将肿瘤组织与脑物质和外周水肿区分开来,以避免影像组学特征失真,并确保结果的可重复性。

大多数原发性脑外肿瘤的特征是增强后T1加权成像的磁共振成像信号强度明显增加,而邻近结构的磁共振成像信号保持等强度和低强度[9]。这一特征决定增强后的肿瘤与邻近结构之间存在明显的亮度差异,并影响肿瘤边缘成像的准确度。在被纳入综述的大多数研究中(63.2%),分割是在增强后T1加权成像上进行的[18, 21-28, 30, 33, 36]。

分割方法也会影响最终的建模结果。需要注意的是,与手动方法相比,自动和半自动方法提供更高的肿瘤边界检测的可重复性[37]。在已提交的研究中,最常采用的是不太受欢迎的手动分割法[18-20, 22, 23, 27-29, 31-33]。只有五项研究使用了自动和半自动方法[18, 19, 26, 27, 36]。

影像组学信息性特征

影像组学研究的特点是有足够多的初始参数集,从中选择最有信息的参数来解决提出的问

题。对原发性脑外肿瘤进行鉴别诊断最有参考价值的影像组学特征是肿瘤的直方图和纹理参数。

使用不同类型的加权成像扩大影像组学参数集,可提高影像组学模型在原发性脑外肿瘤鉴别诊断中的能力。七项研究[19, 25, 28, 29, 31-33]将基于一种加权成像类型的影像组学参数的模型与包含不同加权成像类型特征的模型进行了比较。在其中六项研究[19, 25, 29, 31-33]中,对测试信息量的比较显示了后者的优势。只有一项研究(Y. Han等人[28])中,加权组合模型并不总是显示出更好的结果。

在比较J. Hu等人[26]研究中的两种组合模型时,包含扩展加权谱(T2加权成像、T1加权成像、增强后T1加权成像、测量扩散系数图(ADC)、磁敏感加权成像(SWI))的模型略优于基于T2加权成像、T1加权成像、增强后T1加权成像的模型。

基于多种类型加权的模型的优势在于它们能反映肿瘤的不同方面。例如, T2加权成像和T1加权成像显示肿瘤的水化程度(液体量),增强后T1加权成像显示血脑屏障通透性,测量扩散系数图显示肿瘤的细胞性,磁敏感加权成像对出血和石化敏感。因此,将参数整合到模型中可以更全面地反映形态特征,从而获得更好的结果。

形状参数值有限,十项研究对这些参数的信息量进行了评估[21-23, 26-28, 31-33, 35]。在以单一类加权成像为基础建模的研究中,形状参数被选为信息性参数[21-23, 27, 28, 35]。有三项研究[31-33]表明了,在建立包括多种类型加权成像的模型时,形状参数没有参考价值。在J. Hu等人的研究[26]中,形状参数具有信息量并被纳入建模,但与直方图和纹理参数相比,其占有率并不高(模型包括17个直方图和纹理参数以及3个形态测量参数)。

数学建模方法

在介绍的文献中,使用了多种数学建模方法来建立模型。最常用的算法有:

- 支持向量机(SVM): 9项研究[18, 21, 22, 25, 28, 30, 32, 33, 35];
- 逻辑回归(LR): 10项研究 [19, 24, 27-29, 31-35];
- 随机森林(RF): 6项研究[18, 23, 26, 28, 28, 33, 35]。

三项研究[18, 28, 33]分析了基于这些方法的模型进行肿瘤分类的结果,结果相互矛盾。在Y. W. Park等人[18](随机森林和支持向量机算法)和J. Wei等人[33](逻辑回归、随机森林、支持向量机算法)的研究中,各种方法的信息量相当。然而,在Y. Han等人的研究[28]中,根据建模方法的不同,结果差异很大(测试的信息性参数之一,曲线下面积(Area Under Curve, AUC)从0.628到0.922不等),而支持向量机的结果更为稳定。

在所有建模方法中,逻辑回归[27]和支持向量机[35]显示了最佳的信息性参数,其曲线下面积为0.95。

结论

影像组学概念的应用在原发性脑外肿瘤的鉴别诊断中显示出良好的效果。与此同时，在临床实践中实施影像组学研究需要更严格的方法：强制验证测试、分割方法标准化、必要特征集的确定以及数学建模方法的更合理选择。使用几种加权成像的直方图和纹理参数似乎有望进一步释放影像组学在鉴别识别原发性脑外肿瘤方面的潜力。

使用自动分割方法和扩大的加权成像类型集进行的前瞻性设计研究的结果，以及可提供原发性脑外肿瘤多类鉴别诊断的影像组学模型的建立，可以为创建强大的数字临床决策支持系统工具奠定基础，除其他外，该系统可提供最佳患者治疗策略的选择。

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goldbrunner R., Stavrinou P., Jenkinson M.D., et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas // *Neuro-Oncology*. 2021. Vol. 23, N 11. P. 1821–1834. doi: 10.1093/neuonc/noab150
2. Goldbrunner R., Weller M., Regis J., et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma // *Neuro-Oncology*. 2020. Vol. 22, N 1. P. 31–45. doi: 10.1093/neuonc/noz153
3. Shin D.W., Kim J.H., Chong S., et al. Intracranial solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma: tumor reclassification and assessment of treatment outcome via the 2016 WHO classification // *Journal of Neuro-Oncology*. 2021. Vol. 154. P. 171–178. doi: 10.1007/s11060-021-03733-7
4. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Neuro-Oncology*. 2021. Vol. 23, N 8. P. 1231–1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
5. Fountain D.M., Young A.M.H., Santarius T. Malignant meningiomas // *Handbook of Clinical Neurology*. 2020. Vol. 170. P. 245–250. doi: 10.1016/B978-0-12-822198-3.00044-6
6. Laviv Y., Thomas A., Kasper E.M. Hypervascular Lesions of the Cerebellopontine Angle: The Relevance of Angiography as a Diagnostic and Therapeutic Tool and the Role of Stereotactic Radiosurgery in Management. A Comprehensive Review // *World Neurosurgery*. 2017. Vol. 100. P. 100–117. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.091
7. Konar S., Jayan M., Shukla D., et al. The risks factor of recurrence after skull base hemangiopericytoma management: A retrospective case series and review of literature // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2021. Vol. 208. P. 106866. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106866
8. Kinslow C.J., Bruce S.S., Rae A.I., et al. Solitary-fibrous tumor/hemangiopericytoma of the central nervous system: a population-based study // *Journal of Neuro-Oncology*. 2018. Vol. 138, N 1. P. 173–182. doi: 10.1007/s11060-018-2787-7
9. Осборн А.Г., Зальцман К.Л., Завери М.Д. Лучевая диагностика. Головной мозг / пер. Д.И. Волобуева. Москва : Издательство Панфилова, 2018.
10. Cohen-Inbar O. Nervous System Hemangiopericytoma // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2020. Vol. 47, N 1. P. 18–29. doi: 10.1017/cjn.2019.311

ADDITIONAL INFORMATION

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. 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. The major contributions were distributed as follows: A.V. Kapishnikov — the concept of the study, approval of the final version; E.N. Surovcev — concept and design of the work, manuscript text writing and editing, collection and processing of materials, data analysis.

11. Zakhari N., Torres C., Castillo M., et al. Uncommon Cranial Meningioma: Key Imaging Features on Conventional and Advanced Imaging // *Clinical Neuroradiology*. 2017. Vol. 27, N 2. P. 135–144. doi: 10.1007/s00062-017-0583-y
12. Hale A.T., Wang L., Strother M.K., et al. Differentiating meningioma grade by imaging features on magnetic resonance imaging // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018. Vol. 48. P. 71–75. doi: 10.1016/j.jocn.2017.11.013
13. Ugga L., Spadarella G., Pinto L., et al. Meningioma Radiomics: At the Nexus of Imaging, Pathology and Biomolecular Characterization // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, N 11. P. 2605. doi: 10.3390/cancers14112605
14. Aerts H.J. The Potential of Radiomic-Based Phenotyping in Precision Medicine: A Review // *JAMA Oncology*. 2016. Vol. 2, N 12. P. 1636–1642. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2631
15. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data // *Radiology*. 2016. Vol. 278, N 2. P. 563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169
16. Liu Z., Wang S., Dong D., et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges // *Theranostics*. 2019. Vol. 9, N 5. P. 1303–1322. doi: 10.7150/thno.30309
17. Капишников А.В., Суворцев Е.Н., Удалов Ю.Д. Магнитно-резонансная томография первичных вне мозговых опухолей: проблемы диагностики и перспективы радиомики // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2022. Т. 67. № 4. С. 49–56. doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-49-56
18. Park Y.W., Oh J., You S.C., et al. Radiomics and machine learning may accurately predict the grade and histological subtype in meningiomas using conventional and diffusion tensor imaging. *European Radiology*. 2019. Vol. 29, N 8. P. 4068–4076. doi: 10.1007/s00330-018-5830-3
19. Laukamp K.R., Shakirin G., Baeßler B., et al. Accuracy of Radiomics-Based Feature Analysis on Multiparametric Magnetic Resonance Images for Noninvasive Meningioma Grading // *World Neurosurgery*. 2019;132:e366–e390. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.148.
20. Lu Y., Liu L., Luan S., et al. The diagnostic value of texture analysis in predicting WHO grades of meningiomas based

on ADC maps: an attempt using decision tree and decision forest // *European Radiology*. 2019. Vol. 29, N 3. P. 1318–1328. doi: 10.1007/s00330-018-5632-7

21. Chen C., Guo X., Wang J., et al. The Diagnostic Value of Radiomics-Based Machine Learning in Predicting the Grade of Meningiomas Using Conventional Magnetic Resonance Imaging: A Preliminary Study // *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 9. P. 1338. doi: 10.3389/fonc.2019.01338

22. Zhu Y., Man C., Gong L., et al. A deep learning radiomics model for preoperative grading in meningioma // *European Journal of Radiology*. 2019. Vol. 116. P. 128–134. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.04.022

23. Morin O., Chen W.C., Nassiri F., et al, Vasudevan HN, et al. Integrated models incorporating radiologic and radiomic features predict meningioma grade, local failure, and overall survival // *Neuro-Oncology Advances*. 2019. Vol. 1, N 1. P. z11. doi: 10.1093/onoajnl/vdz011

24. Li X., Miao Y., Han L., et al. Meningioma grading using conventional MRI histogram analysis based on 3D tumor measurement // *European Journal of Radiology*. 2019. Vol. 110. P. 45–53. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.11.016

25. Ke C., Chen H., Lv X., et al. Differentiation Between Benign and Nonbenign Meningiomas by Using Texture Analysis From Multiparametric MRI // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020. Vol. 51, N 6. P. 1810–1820. doi: 10.1002/jmri.26976

26. Hu J., Zhao Y., Li M., et al. Machine learning-based radiomics analysis in predicting the meningioma grade using multiparametric MRI // *European Journal of Radiology*. 2020. Vol. 131. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109251

27. Chu H., Lin X., He J., et al. Value of MRI Radiomics Based on Enhanced T1WI Images in Prediction of Meningiomas Grade // *Academic Radiology*. 2021. Vol. 28, N 5. P. 687–693. doi: 10.1016/j.acra.2020.03.034

28. Han Y., Wang T., Wu P., et al. Meningiomas: Preoperative predictive histopathological grading based on radiomics of MRI // *Magnetic Resonance Imaging*. 2021. Vol. 77. P. 36–43. doi: 10.1016/j.mri.2020.11.009

29. Zhang J., Zhang G., Cao Y., et al. A Magnetic Resonance Imaging-Based Radiomic Model for the Noninvasive Preoperative Differentiation Between Transitional and Atypical

Meningiomas // *Frontiers in Oncology*. 2022. Vol. 12. P. 811767. doi: 10.3389/fonc.2022.811767

30. Li X., Lu Y., Xiong J., et al. Presurgical differentiation between malignant haemangiopericytoma and angiomatous meningioma by a radiomics approach based on texture analysis // *Journal of Neuroradiology*. 2019. Vol. 46, N 5. P. 281–287. doi: 10.1016/j.neurad.2019.05.013

31. Dong J., Yu M., Miao Y., et al. Differential Diagnosis of Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma and Angiomatous Meningioma Using Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging Texture Feature Model // *BioMed Research International*. 2020. Vol. 2020. doi: 10.1155/2020/5042356

32. Fan Y., Liu P., Li Y., et al. Non-Invasive Preoperative Imaging Differential Diagnosis of Intracranial Hemangiopericytoma and Angiomatous Meningioma: A Novel Developed and Validated Multiparametric MRI-Based Clinico-Radiomic Model // *Frontiers in Oncology*. 2022. Vol. 11. P. 792521. doi: 10.3389/fonc.2021.792521

33. Wei J., Li L., Han Y., et al. Accurate Preoperative Distinction of Intracranial Hemangiopericytoma From Meningioma Using a Multihabitat and Multisequence-Based Radiomics Diagnostic Technique // *Frontiers in Oncology*. 2020. Vol. 10. P. 534. doi: 10.3389/fonc.2020.00534

34. Tian Z., Chen C., Zhang Y., et al. Radiomic Analysis of Craniopharyngioma and Meningioma in the Sellar/Parasellar Area with MR Images Features and Texture Features: A Feasible Study // *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2020. Vol. 2020. doi: 10.1155/2020/4837156

35. Wang C., You L., Zhang X., et al. A radiomics-based study for differentiating parasellar cavernous hemangiomas from meningiomas // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. doi: 10.1038/s41598-022-19770-9

36. Суровцев Е.Н., Капишников А.В., Колсанов А.В. Возможности радиомического анализа магнитно-резонансных томограмм в дифференциальной диагностике первичных внеозговых опухолей // *Исследования и практика в медицине*. 2023. Т. 10, № 2. С. 50–61. doi: 10.17709/2410-1893-2023-10-2-5

37. 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

REFERENCES

1. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro-Oncology*. 2021;23(11):1821–1834. doi: 10.1093/neuonc/noab150

2. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-Oncology*. 2020;22(1):31–45. doi: 10.1093/neuonc/noz153

3. Shin DW, Kim JH, Chong S, et al. Intracranial solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma: tumor reclassification and assessment of treatment outcome via the 2016 WHO classification. *Journal of Neuro-Oncology*. 2021;154:171–178. doi: 10.1007/s11060-021-03733-7

4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23(8):1231–1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106

5. Fountain DM, Young AMH, Santarius T. Malignant meningiomas. *Handbook of Clinical Neurology*. 2020;170:245–250. doi: 10.1016/B978-0-12-822198-3.00044-6

6. Laviv Y, Thomas A, Kasper EM. Hypervascular Lesions of the Cerebellopontine Angle: The Relevance of Angiography as a Diagnostic and Therapeutic Tool and the Role of Stereotactic Radiosurgery in Management. A Comprehensive Review. *World Neurosurgery*. 2017;100:100–117. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.091

7. Konar S, Jayan M, Shukla D, et al. The risks factor of recurrence after skull base hemangiopericytoma management: A retrospective case series and review of literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2021;208:106866. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106866

8. Kinslow CJ, Bruce SS, Rae AI, et al. Solitary-fibrous tumor/hemangiopericytoma of the central nervous system:

- a population-based study. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018;138(1):173–182. doi: 10.1007/s11060-018-2787-7
9. Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD. *Diagnostic Imaging*. Brain. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; 2018. (In Russ).
 10. Cohen-Inbar O. Nervous System Hemangiopericytoma. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2020;47(1):18–29. doi: 10.1017/cjn.2019.311
 11. Zakhari N, Torres C, Castillo M, et al. Uncommon Cranial Meningioma: Key Imaging Features on Conventional and Advanced Imaging. *Clinical Neuroradiology*. 2017;27(2):135–144. doi: 10.1007/s00062-017-0583-y
 12. Hale AT, Wang L, Strother MK, et al. Differentiating meningioma grade by imaging features on magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;48:71–75. doi: 10.1016/j.jocn.2017.11.013
 13. Ugga L, Spadarella G, Pinto L, et al. Meningioma Radiomics: At the Nexus of Imaging, Pathology and Biomolecular Characterization. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):2605. doi: 10.3390/cancers14112605
 14. Aerts HJ. The Potential of Radiomic-Based Phenotyping in Precision Medicine: A Review. *JAMA Oncology*. 2016;2(12):1636–1642. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2631
 15. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169
 16. Liu Z, Wang S, Dong D, et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2019;9(5):1303–1322. doi: 10.7150/thno.30309
 17. Kapishnikov AV, Surovcev EN, Udalov YuD. Magnetic Resonance Imaging of Primary Extra-Axial Intracranial Tumors: Diagnostic Problems and Prospects of Radiomics. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(4):49–56. (In Russ). doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-49-56
 18. Park YW, Oh J, You SC, et al. Radiomics and machine learning may accurately predict the grade and histological subtype in meningiomas using conventional and diffusion tensor imaging. *European Radiology*. 2019;29(8):4068–4076. doi: 10.1007/s00330-018-5830-3
 19. Laukamp KR, Shakirin G, Baeßler B, et al. Accuracy of Radiomics-Based Feature Analysis on Multiparametric Magnetic Resonance Images for Noninvasive Meningioma Grading. *World Neurosurgery*. 2019;132:e366–e390. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.148.
 20. Lu Y, Liu L, Luan S, et al. The diagnostic value of texture analysis in predicting WHO grades of meningiomas based on ADC maps: an attempt using decision tree and decision forest. *European Radiology*. 2019;29(3):1318–1328. doi: 10.1007/s00330-018-5632-7
 21. Chen C, Guo X, Wang J, et al. The Diagnostic Value of Radiomics-Based Machine Learning in Predicting the Grade of Meningiomas Using Conventional Magnetic Resonance Imaging: A Preliminary Study. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1338. doi: 10.3389/fonc.2019.01338
 22. Zhu Y, Man C, Gong L, et al. A deep learning radiomics model for preoperative grading in meningioma. *European Journal of Radiology*. 2019;116:128–134. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.04.022
 23. Morin O, Chen WC, Nassiri F, et al, Vasudevan HN, et al. Integrated models incorporating radiologic and radiomic features predict meningioma grade, local failure, and overall survival. *Neuro-Oncology Advances*. 2019;1(1):z11. doi: 10.1093/nojnl/vd2011
 24. Li X, Miao Y, Han L, et al. Meningioma grading using conventional MRI histogram analysis based on 3D tumor measurement. *European Journal of Radiology*. 2019;110:45–53. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.11.016
 25. Ke C, Chen H, Lv X, et al. Differentiation Between Benign and Nonbenign Meningiomas by Using Texture Analysis From Multiparametric MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020;51(6):1810–1820. doi: 10.1002/jmri.26976
 26. Hu J, Zhao Y, Li M, et al. Machine learning-based radiomics analysis in predicting the meningioma grade using multiparametric MRI. *European Journal of Radiology*. 2020;131. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109251
 27. Chu H, Lin X, He J, et al. Value of MRI Radiomics Based on Enhanced T1WI Images in Prediction of Meningiomas Grade. *Academic Radiology*. 2021;28(5):687–693. doi: 10.1016/j.acra.2020.03.034
 28. Han Y, Wang T, Wu P, et al. Meningiomas: Preoperative predictive histopathological grading based on radiomics of MRI. *Magnetic Resonance Imaging*. 2021;77:36–43. doi: 10.1016/j.mri.2020.11.009
 29. Zhang J, Zhang G, Cao Y, et al. A Magnetic Resonance Imaging-Based Radiomic Model for the Noninvasive Preoperative Differentiation Between Transitional and Atypical Meningiomas. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:811767. doi: 10.3389/fonc.2022.811767
 30. Li X, Lu Y, Xiong J, et al. Presurgical differentiation between malignant haemangiopericytoma and angiomatous meningioma by a radiomics approach based on texture analysis. *Journal of Neuroradiology*. 2019;46(5):281–287. doi: 10.1016/j.neurad.2019.05.013
 31. Dong J, Yu M, Miao Y, et al. Differential Diagnosis of Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma and Angiomatous Meningioma Using Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging Texture Feature Model. *BioMed Research International*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/5042356
 32. Fan Y, Liu P, Li Y, et al. Non-Invasive Preoperative Imaging Differential Diagnosis of Intracranial Hemangiopericytoma and Angiomatous Meningioma: A Novel Developed and Validated Multiparametric MRI-Based Clinico-Radiomic Model. *Frontiers in Oncology*. 2022;11:792521. doi: 10.3389/fonc.2021.792521
 33. Wei J, Li L, Han Y, et al. Accurate Preoperative Distinction of Intracranial Hemangiopericytoma From Meningioma Using a Multihabitat and Multisequence-Based Radiomics Diagnostic Technique. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:534. doi: 10.3389/fonc.2020.00534
 34. Tian Z, Chen C, Zhang Y, et al. Radiomic Analysis of Craniopharyngioma and Meningioma in the Sellar/Parasellar Area with MR Images Features and Texture Features: A Feasible Study. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/4837156
 35. Wang C, You L, Zhang X, et al. A radiomics-based study for differentiating parasellar cavernous hemangiomas from meningiomas. *Scientific Reports*. 2022;12. doi: 10.1038/s41598-022-19770-9
 36. Surovcev EN, Kapishnikov AV, Kolsanov AV. Comparative evaluation of the possibilities of radiomic analysis of magnetic resonance imaging in the differential diagnostics of primary extra-axial intracranial tumors. *Research and Practical Medicine Journal*. 2023;10(2):50–61. (In Russ). doi: 10.17709/2410-1893-2023-10-2-5
 37. 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

AUTHORS' INFO

* **Evgeniy N. Surovcev**, MD;
address: 3 Leninsky Avenue, Togliatti, 445051,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-8236-833X;
eLibrary SPIN: 5252-5661;
e-mail: evgeniisurovcev@mail.ru

Aleksandr V. Kapishnikov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-6858-372X;
eLibrary SPIN: 6213-7455;
e-mail: a.v.kapishnikov@samsmu.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Суровцев Евгений Николаевич**;
адрес: Российская Федерация, 445051, г. Тольятти,
Ленинский проспект, д. 3;
ORCID: 0000-0002-8236-833X;
eLibrary SPIN: 5252-5661;
e-mail: evgeniisurovcev@mail.ru

Капишников Александр Викторович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6858-372X;
eLibrary SPIN: 6213-7455;
e-mail: a.v.kapishnikov@samsmu.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

Современный взгляд на основные аспекты подготовки пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы к радиойодтерапии: научный обзор

М.В. Рейнберг, К.Ю. Слащук, А.А. Трухин, К.И. Аврамова, М.С. Шеремета

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Рак щитовидной железы — наиболее распространённая опухоль эндокринной системы, составляющая 1–3% всех злокачественных новообразований (по состоянию на 2021 год). В 90% случаев выявляют дифференцированные формы — папиллярный и фолликулярный варианты — обладающие относительно благоприятным прогнозом.

Комбинация хирургического лечения и последующей супрессивной гормональной терапии, радиойодтерапии, обеспечивают благоприятный прогноз у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы. Тем не менее сохраняется вероятность недостаточного ответа на радиойодтерапию, что может быть ассоциировано со многими факторами, включая этап подготовки к её проведению. На сегодняшний день сохраняется актуальным вопрос о выборе оптимального метода подготовки пациента к терапии радиоактивным йодом.

В публикации представлен обзор научной литературы, посвящённой аспектам подготовки пациента с высокодифференцированным раком щитовидной железы к проведению терапии радиоактивным йодом. Освещены и обобщены принципы подготовки пациентов на основании рекомендаций ведущих экспертных сообществ и публикаций по данной теме, приняты во внимание нежелательные явления, ассоциированные с радиойодтерапией, качество жизни пациентов, эффективность и отдалённые результаты лечения.

Основная цель обзора — составить целостное представление о методах подготовки пациента с высокодифференцированным раком щитовидной железы к проведению радиойодтерапии, осветить существующие проблемы и перспективные направления исследований с целью модернизации лечения в сторону персонализированной терапии.

Был проведен поиск научных статей и обзоров, опубликованных до конца января 2023 года, в базах данных National Library of Medicine, The Cochrane Library и Google Scholar по следующим ключевым словам: подготовка к радиойодтерапии, тиреотропин альфа, отмена тиреоидных гормонов, побочные эффекты, йод-ограниченная диета, сиалоаденит, первичный гипотиреоз, качество жизни, тиреоидэктомия, дифференцированный рак щитовидной железы, эффективность радиойодтерапии — в их различных комбинациях. Использовались рекомендации по высокодифференцированному раку щитовидной железы следующих научных сообществ: Российские клинические рекомендации по высокодифференцированному раку щитовидной железы, American Thyroid Association, European Thyroid Association, The National Comprehensive Cancer Network, European Association of Nuclear Medicine, British Thyroid Association, European Society for Medical Oncology. Критериями исключения были статьи, не доступные в полном объёме, не на английском или русском языках, систематические обзоры на аналогичную тему. Всего было отобрано и проанализировано 124 источника, выделены общие тенденции современного подхода к подготовке пациентов к терапии радиоактивным йодом и актуальные проблемы, освещены концепции оптимизации подготовки к радиойодтерапии в рамках персонализации терапии, сформированы результаты и выводы.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы; терапия радиоактивным йодом; йод-ограниченная диета; тиреотропин альфа; методы подготовки; нежелательные явления.

Как цитировать:

Рейнберг М.В., Слащук К.Ю., Трухин А.А., Аврамова К.И., Шеремета М.С. Современный взгляд на основные аспекты подготовки пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы к радиойодтерапии: научный обзор // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 543–568.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

Рукопись получена: 08.07.2023

Рукопись одобрена: 05.09.2023

Опубликована online: 10.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

Preparation for radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer: a modern perspective (a review)

Maria V. Reinberg, Konstantin Yu. Slashchuk, Alexey A. Trukhin, Karina I. Avramova, Marina S. Sheremeta

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Thyroid cancer is the most prevalent tumor of the endocrine system, accounting for 1%–3% of all malignant neoplasms as of 2021. Differentiated forms, papillary and follicular, with a relatively favorable prognosis, are detected in 90% of cases. The combination of surgical treatment, subsequent suppressive hormonal therapy, and radioiodine therapy provides a favorable prognosis in patients with differentiated thyroid cancer. However, an insufficient response to radioiodine therapy may be possible, which may be associated with multiple factors, including the preparation step for radioiodine therapy. To date, the question of choosing the optimal method of patient preparation remains relevant. This paper presents a review of the scientific literature on the preparation of patients with differentiated thyroid cancer for radioiodine therapy. The principles of preparation are based on the recommendations of leading expert societies, and publications related to this topic are highlighted and summarized, including the adverse events associated with radioiodine therapy, quality of life, efficacy, and long-term results of treatment. The main purpose of this review was to provide a comprehensive insight into the methods of preparing a patient with differentiated thyroid cancer for radioiodine therapy, highlight existing problems and promising areas of research, and modernize treatment toward personalized therapy. Scientific articles and reviews from the National Library of Medicine, Cochrane Library, and Google Scholar databases, published up to the end of January 2023, were searched by the keywords listed below in their various combinations. Recommendations from the following scientific communities were used: Russian Clinical Guidelines for Differentiated Thyroid Cancer, American Thyroid Association, European Thyroid Association, National Comprehensive Cancer Network, European Association of Nuclear Medicine, British Thyroid Association, and European Society for Medical Oncology. Articles not available in full, not in English or Russian, or systematic reviews of a similar topic, were excluded. In total, 124 sources were selected and analyzed, general tendencies of modern approaches to preparation for radioiodine therapy and actual problems were highlighted, concepts of optimization of preparation for radioiodine therapy within the framework of personalized therapy were covered, and results and conclusions were presented.

Keywords: differentiated thyroid cancer; radioiodine therapy; low-iodine diet; thyrotropin alpha; methods of preparation; side effects

To cite this article:

Reinberg MV, Slashchuk KYu, Trukhin AA, Avramova KI, Sheremeta MS. Preparation for radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer: a modern perspective (a review). *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):543–568. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

Received: 08.07.2023

Accepted: 05.09.2023

Published online: 10.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

目前对分化型甲状腺癌患者放射性碘治疗准备工作主要方面的看法：文献综述

Maria V. Reinberg, Konstantin Yu. Slashchuk, Alexey A. Trukhin, Karina I. Avramova, Marina S. Sheremeta

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

简评

甲状腺癌是内分泌系统中最常见的肿瘤。它占有恶性肿瘤的1%–3%（截至2021年）。在90%的病例中，可发现分化型甲状腺癌（乳头状癌和滤泡状癌）。它们的预后相对较好。

对于高分化甲状腺癌患者来说，手术治疗和随后的激素抑制治疗、放射性碘治疗相结合的预后良好。不过，放射性碘治疗仍有可能出现反应不充分的情况。这可能与许多因素有关，包括准备阶段。迄今为止，如何选择最佳的放射性碘治疗准备方法仍是一个重要问题。

该出版物对有关高分化甲状腺癌患者接受放射性碘治疗的准备问题的科学文献进行了综述。根据主要专家团体的建议和有关该主题的出版物，我们对患者准备工作的原则进行了介绍和总结。文章还考虑了（1）与放射性碘治疗相关的不良反应；（2）患者的生活质量；（3）疗效；（4）治疗的长期结果。

这篇综述的主要目的是提供一个全面的视角，介绍为高分化甲状腺癌患者接受放射性碘治疗做准备的方法，强调现有的问题和有前途的研究方向，以便使治疗现代化，实现个性化治疗。

在National Library of Medicine、The Cochrane Library和Google Scholar数据库中检索了截至2023年1月底发表的科学文章和综述。检索时使用了以下关键词：为放射性碘治疗做准备、促甲状腺素 α 、停用甲状腺激素、副作用、禁碘饮食、涎腺炎、原发性甲状腺功能减退症、生活质量、甲状腺切除术、分化型甲状腺癌、放射性碘治疗的疗效。采用了以下科学界关于高分化甲状腺癌的建议：俄罗斯高分化甲状腺癌临床指南、美国甲状腺协会、欧洲甲状腺协会、American Thyroid Association、European Thyroid Association、The National Comprehensive Cancer Network、European Association of Nuclear Medicine、British Thyroid Association、European Society for Medical Oncology。排除标准为：未提供全文的文章；非英语或俄语文章；类似主题的系统综述。共选择并分析了124个资料来源。本文强调现代放射性碘治疗患者准备工作的总体趋势和当前存在的问题，指出在治疗个性化框架内优化放射性碘治疗准备的概念，最后得出结论。

关键词：分化型甲状腺癌；放射性碘治疗；禁碘饮食；促甲状腺素 α ；准备方法；不良反应。

引用本文：

Reinberg MV, Slashchuk KYu, Trukhin AA, Avramova KI, Sheremeta MS. 目前对分化型甲状腺癌患者放射性碘治疗准备工作主要方面的看法：文献综述. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):543–568. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD532728>

收到：08.07.2023

接受：05.09.2023

发布日期：10.10.2023

绪论

甲状腺癌有五种组织学类型：

- 乳头状（80% - 85%）；
- 滤泡状（10% - 15%）；
- 髓样型（5%）；
- 低分化型（1%）；
- 未分化型（0.1% - 0.2%）。

前两种类型属于高分化癌症，预后相对较好。在全世界恶性肿瘤发病率结构中，首次发现的恶性肿瘤占有所有病例的1%至3%。

在甲状腺结节性肿瘤中，癌症的发病率高达5%（有数据显示高达20%）[1]，年均增长率为3%。自2011年以来，发病率增长了36%，死亡率一直保持在较低水平[2]。这主要归功于诊断方法的改进，包括超声检查的广泛实用性和质量的提高。

尽管对手术和放射性碘治疗反应良好，但仍有20%的患者可能会发现疾病复发，8%的病例预后不良[1]。2021年，俄罗斯甲状腺癌死亡率为每10万人996例。在2011年至2021年期间，15岁以下儿童恶性甲状腺癌的“粗略”发病率（40%）有显著的统计学增长[2]。

高分化甲状腺癌患者，包括复发风险较高的患者，总体生存状况一般较好：对放射性碘治疗的反应率约为90%-95%[3]。有远处转移、放射性碘治疗第一疗程后反应不完全以及疾病扩散的患者预后较差：根据不同的资料来源[3, 4]，这类患者的10年和5年总生存率分别约为30%和55%，肿瘤特异性生存率约为30%-65%[5]。根据A. Hassan等人的研究[6]，中危患者的5年无复发生存率为52%，高危患者为17%。目前，关于放射性碘治疗不完全反应和甲状腺癌进展的原因还没有统一的共识，这可能是由许多因素复杂的相互作用造成的，包括患者准备放射性碘治疗的方法和原则。寻找治疗反应不完全的原因，开发提高生活质量的方法和治疗方法仍然是一个紧迫的问题。

放射性碘治疗指的是对高分化甲状腺癌根治性治疗，是主要针对疾病复发风险为中度和高度的患者（根据科学界的标准[7-11]）的综合疗法的一部分。放射性核素治疗的目的是甲状腺切除术后残留的甲状腺组织消融，并能够积聚碘-131 (I-131) 的肿瘤组织和转移灶清除。

放射性碘治疗的疗效取决于多种因素的综合作用，包括肿瘤组织学类型、原发肿瘤和/或转移灶的大小、是否存在局部和/或远处转移灶、诊断时患者的年龄、检测到高分化甲状腺癌时的甲状腺激素状态、进行放射性碘治疗的方法等。一个重要的标准是符合放射性碘治疗的准备条件，以优化残留组织甲状腺细胞或甲状腺癌细胞对I-131的摄取。一般认为，体内充足的甲状腺激素水平和低碘含量是肿瘤细胞充分捕获放射性药物的必要条件。

这些条件可通过停用甲状腺激素或注射重组人促甲状腺激素 α 来实现，并在放射性碘治疗之前坚持限碘饮食。然而，关于这些建议的时间安排

和严格遵守程度对长期治疗效果的影响，目前还没有达成共识。在世界范围内（表1），以下步骤是公认的放射性碘治疗准备标准：

- 提前 3-6 周取消左甲状腺素钠，或：
 - 用左甲状腺素替代左甲状腺素钠2周，然后再取消2周；
 - 对疾病复发/进展风险较低和中危组的患者使用重组人促甲状腺激素；
 - 限碘饮食1 - 4周（当单次和/或每日尿液中的碘浓度 $<50 - 100 \mu\text{g/L}$ ）。

鉴于目前的趋势，有必要分别考虑每个放射性碘治疗准备点对患者生活质量、副作用发生和放射性碘治疗疗效的影响。

停用甲状腺激素

首先采用了为期6周的左甲状腺素钠停药方案作为放射性碘治疗的准备方法，但这一方案导致了严重的甲状腺功能减退，并产生了相关副作用。随后，为了在不影响放射性碘治疗疗效的前提下提高生活质量，人们采用了不同的方案。因此，A. Golger等人 and T. Davids等人总结说，对大多数患者来说，停用左甲状腺素钠三周就足够了[14, 15]。另外，也可以采用一种办法，即用左甲状腺素代替左甲状腺素钠两周，然后在同一时期取消左甲状腺素。然而，根据一些研究，这种方法并不会给患者的生活质量带来额外的好处[16, 17]，有时还会加重左甲状腺素的副作用[18]。在俄罗斯市场上，三碘甲状腺原氨酸制剂的供应有限，加上上述因素，可能会使这种方法对患者不太方便。

尽管提出了这些方法，但停用左甲状腺素钠四周或停用左甲状腺素两周就导致临床意义上的甲状腺功能减退，并伴随着相关的副作用，大大降低了患者的生活质量。此外，接受抑制治疗的患者对甲状腺功能减退症状的耐受性也会降低。研究表明了，大多数患者在停止抑制性治疗两周后，影响生活质量的甲状腺功能减退症状就会开始加重[19]。在使用问卷对数据进行分析时，也观察到在停用左甲状腺素钠两周后生活质量有所下降[20]。

关于将左甲状腺素钠的停药时间缩短至2 - 3周的讨论非常激烈，这样可能会同样有效地达到目标甲状腺激素水平和长期治疗效果。

在Y. Liel等人对一组13名患者进行的研究中，所有患者在停用左甲状腺素钠平均17天后，甲状腺激素浓度大于30mIU/L，并观察到甲状腺激素呈指数型增长[21]。

R. Luna等人在对一组34名患者的甲状腺激素水平进行研究时发现了，停用左甲状腺素钠后的第7天、第14天、第21天和第28天，平均甲状腺激素水平分别为20、46、75和112mIU/L，这与促甲状腺激素的线性增长特征相符。因此，75%的患者在2周后甲状腺激素达到30mIU/L以上，100%的患者在停药3周后甲状腺激素浓度达到30mIU/L以上[19]。

表1. 不同科学界对放射碘治疗的要求和方法的特点比较

建议	准备方法	限碘饮食	重组人促甲状腺激素	放射性碘治疗前的甲状腺激素	碘浓度
俄罗斯临床建议[7]	提前4周取消左甲状腺素钠或重组人促甲状腺激素（2次注射）	2周	不详	>30mIU/L	不详
European Association of Nuclear Medicine[8]	左甲状腺素钠在3 - 4周内取消或左甲状腺素钠/左甲状腺素/重组人促甲状腺激素（2次注射）	1 - 2周	低危/中危患者，或有远处转移的患者的标签外治疗	>30mIU/L	适量：<100 μg/L 最佳：<50 μg/L
American Thyroid Association[9]	左甲状腺素钠在3 - 4周内取消或左甲状腺素钠/左甲状腺素/重组人促甲状腺激素（2次注射）	1 - 2周	低危/中危患者	>30mIU/L	适量：<100 μg/L 最佳：<50 μg/L
European Thyroid Association[10]	左甲状腺素钠在3 - 4周内取消或左甲状腺素钠/左甲状腺素/重组人促甲状腺激素（2次注射），最好是重组人促甲状腺激素	可开具饮食处方，但其益处尚未得到确证。建议停用含碘药物。	不推荐用于远处转移患者	>30mIU/L	适量：<100 μg/L 最佳：<50 μg/L
European Society for Medical Oncology[11]	左甲状腺素钠在4 - 5周内取消或重组人促甲状腺激素（2次注射）	不详	不详	>30mIU/L	不详
British Thyroid Association[12]	左甲状腺素钠在4周内取消或左甲状腺素钠/左甲状腺素/重组人促甲状腺激素（2次注射）	1 - 2周	不推荐用于远处转移患者、肿瘤大量扩散到甲状腺囊外的患者	>30mIU/L	不详
The National Comprehensive Cancer Network[13]	左甲状腺素钠在4 - 6周内取消或重组人促甲状腺激素（2次注射）	10 - 14天	未被批准用于远处转移患者	>30mIU/L	<100 μg/L

A. Piccardo 等人的研究表明了, 在2周(85名患者)和4周(137名患者)取消左甲状腺素钠的组别中, 对放射性碘治疗的反应并无差异: 在3-4年的随访期内, 反应率为82%。此外, 放射性碘治疗前的甲状腺激素水平对不完全治疗反应没有影响[22]。其他作者也得出了类似的结论[23, 24]。

作为一种替代方法, P. W. Rosário等人提出了一种方案, 即在放射性碘治疗前6-8周将左甲状腺素钠剂量降至 $0.8\text{mg}/(\text{kg}\times\text{天})$, 这与在停药背景下发生的甲状腺功能减退水平测量有关, 而且还可以避免使用昂贵的重组人促甲状腺激素。因此, 在24名接受传统方案治疗的患者中, 有71%的人报告健康状况恶化, 而在27名接受减量方案治疗的患者中, 只有23%的人出现甲状腺功能减退症状。第二组患者的实验室指标也更好。采用传统方案的病例中有63%发现肌酐升高, 而采用减量方案的病例中仅有30%, 60%的患者注意到了不同准备方法的差异, 如果再次需要刺激甲状腺激素, 100%的患者会选择减量方案。减量方案组和传统方案组的放射性碘治疗有效率分别为75%和79%[25]。

由于研究受限于患者样本较少和之前的放射性碘治疗, 该方案在其他国家的临床医生中并未得到广泛宣传。不过, 在为低危和中危患者准备诊断程序和放射性碘治疗时, 可以考虑使用这种方法, 这还需要进一步研究。

优化患者的放射性碘治疗准备是一个实际的研究方向。从上述研究中可以看出, 在不影响放射性碘治疗疗效的情况下, 左甲状腺素钠的停药时间可以缩短至2-3周。这可能会降低临床上明显的甲状腺功能减退的风险, 并改善患者的生活质量, 因为大多数患者的甲状腺功能减退症状在停用左甲状腺素钠两周后开始加重。

甲状腺激素浓度大于30mIU/L是不是过时的教条?

关于对残留甲状腺组织进行放射性碘治疗前甲状腺激素的最佳浓度还存在争议。据推测, 肿瘤和残留甲状腺组织摄取I-131放射性药物的效率取决于钠碘同向转运体的表达水平, 而钠碘同向转运体的表达水平又取决于甲状腺激素的浓度[26, 27]。D. Yu. Semenov等人的研究[28]表明了, 高分化甲状腺癌细胞膜上钠碘同向转运体表达的平均值不超过4.5%, 最大值达到10%, 而正常甲状腺癌组织的表达水平为30%-50%。超过60%的复发高分化甲状腺癌患者的钠碘同向转运体表达水平低于1%。根据理论, 钠碘同向转运体的低表达可能是复发风险和疾病严重程度的独立预后因素, 但这一课题还需要进一步研究。

1977年, C. J. Edmonds等人首次得出了结论, 甲状腺激素小于 30mIU/L 时, 肿瘤不可能充分摄取I-131, 此后, 这一临界点一直被用作病人为

放射性碘治疗做好充分准备的指标, 也是大多数后续研究的基准。需要注意的是, 该研究中并非所有患者都能在“目标”甲状腺激素值下摄取足够的I-131, 样本量较小, 且纳入了有甲状腺癌远处转移的患者, 这些患者对放射性药物摄取的影响可能比甲状腺激素浓度更大。最后, 研究数据没有经过统计分析, 因此我们无法得出明确的最终结论[26]。

在2021年发表的一项最新研究中, J. Xiao等人报告说, 与接受放射性碘治疗时甲状腺激素浓度等于或小于 30mIU/L 的一组患者相比, 甲状腺激素浓度为 $30-70\text{mIU/L}$ 的一组患者显示出更好的治疗效果。此外, 甲状腺激素大于 70mIU/L 组与甲状腺激素浓度为 $30-70\text{mIU/L}$ 组的放射性碘治疗有效率并无差异[29]。不过, 需要注意的是, 统计分析中排除了疾病复发风险高的患者; 他们占甲状腺激素小于 30mIU/L 组患者的大多数, 而且由于甲状腺癌的分期, 他们对治疗的反应可能明显更差。因此, 根据甲状腺激素值, 我们无法在统计学上可靠地说明放射性碘治疗的效果较差。另一个有趣的发现是, 在停用左甲状腺素钠的第4周末, 76%的患者甲状腺激素水平达到了约 70mIU/L , 其中46%的患者甲状腺激素浓度大于 100mIU/L 。作者总结说, 由于甲状腺激素浓度大于 70mIU/L 不会带来额外的益处(可能是由于肿瘤细胞中重组人促甲状腺激素的表达存在一定的阈值), 因此可以缩短停用甲状腺激素的时间。

T. Zhao等人也报告说, 低危和中危患者的甲状腺激素浓度需要大于 30mIU/L , 但该研究有其局限性: 回顾性分析、I-131活性的变化($1.1-5.5\text{GBq}$)、甲状腺激素小于 30mIU/L 的患者样本少、随访时间短[30]。

与上述研究相反, 另一种观点认为甲状腺激素浓度不一定要大于 30mIU/L 。

因此, Z. Hasbek等人在观察34例甲状腺激素浓度中位数为 $19.5\pm 6.0\text{mIU/L}$ 的患者和227例甲状腺激素浓度大于 30mIU/L 的患者时发现了, 放射性碘治疗对第一组的1例患者和第二组的11例患者没有效果, 这在统计学上没有意义。对治疗无反应的患者甲状腺球蛋白明显升高, 并出现局部和远处转移。作者认为, 甲状腺激素浓度并不是放射性碘治疗成功反应的唯一和绝对因素, 而患者确诊时的年龄(大于45岁)、转移灶的存在、甲状腺球蛋白浓度和残留甲状腺组织的体积应被视为放射性碘治疗疗效不佳的可能标准[31]。德国的一个研究小组也得出了类似的结论: 消融时的甲状腺激素水平对消融成功率、无复发生存率和肿瘤特异性死亡率没有影响(图1)[32]。

在一项对1873例无远处转移证据的放射性碘治疗患者进行的回顾性分析中, 甲状腺激素浓度对放射性碘治疗疗效、无复发生存率或高分化甲状腺癌相关死亡率没有显著的统计学影响。275例甲状腺激素小于 30mIU/L 的患者中有230例接受了放射性碘治疗, 1598例甲状腺激素大于 30mIU/L 的患者中有1359例接受了放射性碘治疗。在消融

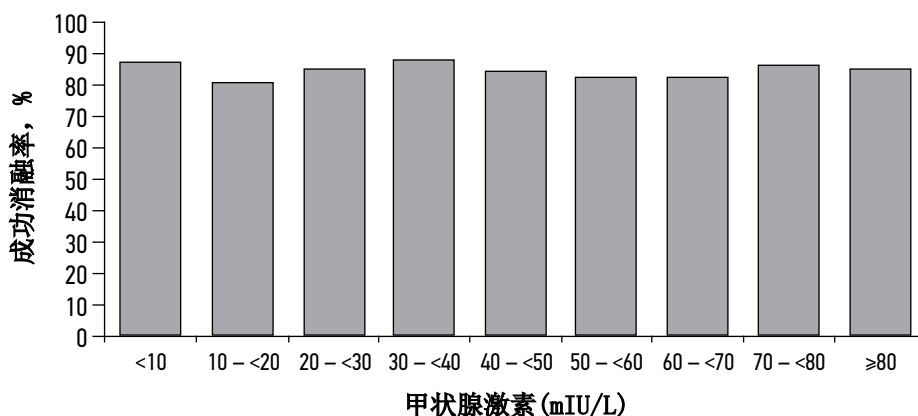


图1. 与I-131治疗时甲状腺激素水平有关的成功消融患者比例。

时，对放射性碘治疗不完全反应有统计学意义的影响因素包括：

- I-131活性；
- 组织学特征；
- 患者性别；
- T期；
- 有无区域淋巴结转移；
- 甲状腺球蛋白浓度。

无转移灶、甲状腺球蛋白浓度低、肿瘤大小较小、I-131活性高和女性性别被认为是放射性碘治疗成功的独立因素。作者还指出，患者体内的甲状腺激素浓度受刺激的速度较慢：

- 患有转移性疾病；
- 年龄较大；
- 女性[32, 33]。

由于这组患者的甲状腺激素浓度在3周后没有上升到公认的目标值（大于30mIU/L），因此不宜进一步延长停用甲状腺激素的时间。

N. Ju等人也得出了类似的结论（图2）。

甲状腺激素的缓慢刺激可能与雌激素对甲状腺激素β-亚基mRNA表达水平的影响有关，导致其

在雌激素过多条件下受到抑制[35]。然而，甲状腺激素浓度的这一调节机制以及机体雌激素状态对高分化甲状腺癌发生和发展的影响理论尚未完全清楚，需要进一步研究[36 - 38]。

因此，有许多因素可能会严重影响放射性碘治疗在高分化甲状腺癌中的成功应用。这些因素需要引起重视并进行个体化治疗，而“目标”甲状腺激素浓度大于30mIU/L的首要作用实际上可能被夸大了。关于在甲状腺激素浓度小于30mIU/L的情况下进行放射性碘治疗的研究，将改变目前对放射性碘治疗准备工作的看法，使其朝着更安全且疗效相当的方向发展。

重组人促甲状腺激素 A

1987年，从中国仓鼠卵巢FRTL-5细胞培养的人类甲状腺激素中获得了重组人促甲状腺激素。1998年，美国批准使用重组人促甲状腺激素，2001年，欧洲批准使用重组人促甲状腺激素作为放射性碘诊断测试的准备。后来，重组人促甲状腺激素又被批准作为停用甲状腺激素的替代品，为患者进行放射性碘治疗准备：

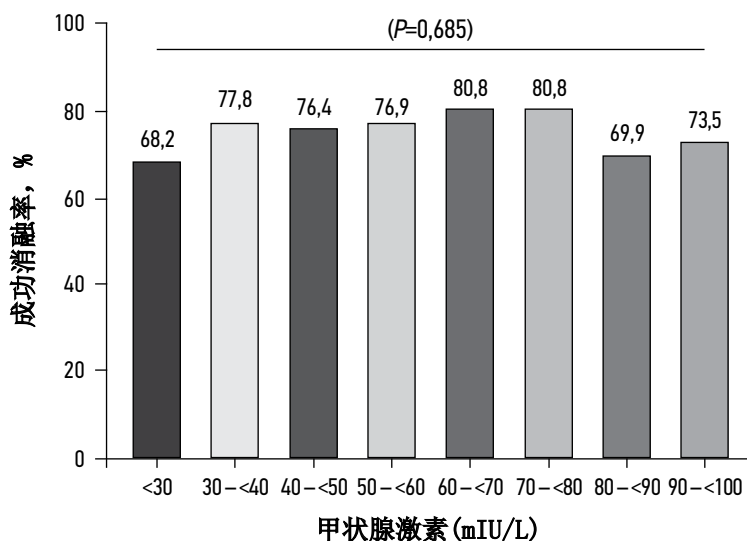


图2. 与I-131治疗时甲状腺激素水平有关的残留甲状腺组织成功消融患者比例。8个亚组中没有统计学意义。

- 在欧洲：自2005年起；
- 在美国：自2007年起；
- 在俄罗斯：自2018年起。

在许多研究中，作为术后放射性碘治疗的准备，重组人促甲状腺激素的疗效与停用甲状腺激素的疗效相当[39 - 43]。然而，重组人促甲状腺激素能否作为放射性碘治疗的一部分用于甲状腺癌复发高危患者和远处转移灶的治疗仍是一个悬而未决的问题。在此之前，曾有多例高危患者在使用重组人促甲状腺激素准备放射性碘治疗时效果不佳，而在停用甲状腺激素的情况下重复放射性碘治疗疗程则获得了成功[44 - 46]。

重组激素与内源性激素的作用不同是假定的机制之一，这是因为重组激素分子的唾液酸饱和程度更高、甲状腺激素受体的糖基化程度不同，以及随着放射性碘治疗疗程的增加可能出现肿瘤的多克隆性[46]。

与30mIU/L的“临界点”相比，甲状腺激素对放射性药物摄取和治疗效果的剂量和时间依赖性影响（换言之，曲线下面积）更为显著。A. Vrachimis等人认为，这可能是限制使用重组人促甲状腺激素的因素之一[32]。

尽管如此，最近的数据表明，重组人促甲状腺激素不仅对低危和中危患者有效，对高危患者也同样有效。因此，J. Hugo等人对586名患者（其中321人的准备包括停用左甲状腺素钠的方法，265人的准备包括重组人促甲状腺激素应用）（包括复发的中危和高危人群）进行的回顾性研究显示了，在中位随访9年的长期临床结果中，两者并无差异。此外，在短期内（中位为2.5年），与使用重组人促甲状腺激素组相比，取消治疗组对初治放射性碘治疗的不完全反应概率更高（47%对39%， $p=0.03$ ），需要再次手术或放射性碘治疗疗程的发生率更高（37%对29%， $P=0.05$ ）。从经济角度来看，使用重组人促甲状腺激素有可能缩短持续和/或复发患者的积极动态随访期[41]，降低国家的经济成本[47 - 51]，包括在重组人促甲状腺激素成本降低30%的情况下实现经济效益的70%可能性[52]。

其他研究者也报告了类似的结果，即重组人促甲状腺激素对中危和高危人群的疗效至少相当[53 - 59]。

目前，American Thyroid Association在其高分化甲状腺癌治疗指南中不建议在高复发风险患者中使用该药物[9]。Europe Association of Nuclear Medicine的指导方针允许对远处转移的患者进行off-label[8]。

使用重组人促甲状腺激素的副作用较少。在中枢神经系统转移瘤患者中使用该药物仍需谨慎，因为甲状腺激素的急性刺激可能会导致转移瘤的生长/增大和明显的临床症状[60]。

在一项对88名准备通过停用甲状腺激素和使用重组人促甲状腺激素（分别为51人和37人）进行放射性碘治疗的患者进行的研究中，10年生存率分别为62%和73%。因此，使用重组人促甲状腺激素与更差的治疗效果或预后无关[61]。

表2总结了使用重组人促甲状腺激素的主要优缺点及其目标患者群体。

尽管对高危复发组使用重组人促甲状腺激素的意见不一，但其潜在优势可能是在短时间内更明显地增加甲状腺激素。众所周知，转移瘤患者的钠碘同向转运体表达较低，这可能需要更高的甲状腺激素浓度来捕获肿瘤细胞中的I-131；此外，长期停用甲状腺激素进行准备可能会对肿瘤预后产生不利影响并导致病情进展[62 - 64]。

I. I. Dedov等人的一项研究[65]显示了，70%的患者在第二次注射重组人促甲状腺激素后甲状腺激素浓度大于100mIU/L，但目前还没有关于高危患者最佳甲状腺激素水平及其对疗效贡献的研究。

就对高危器官的影响而言，重组人促甲状腺激素比左甲状腺素钠停药的优势值得单独考虑，下文将进一步讨论。

使用不同准备方案的副作用，解决办法

在准备放射性碘治疗的过程中，停用甲状腺激素时的患者处于严重的医源性甲状腺功能减

表2. 使用重组人促甲状腺激素 α 的优缺点及首选给药适应症

优势	缺点	目标群体
甲状腺功能减退的阶段水平测量是减少对某些危险器官副作用的机会； 与停药前后的患者相比，放射性碘治疗患者的生活质量更高； 缩短放射性碘治疗/诊断测试的准备时间； 降低唾液腺受损的风险； 降低整个身体的辐射负荷（由于肾小球滤过率没有变化）和骨髓损伤的风险； 缩短可能的住院时间	费用 泪腺导管病变的发病率较高； 缺乏关于在远处转移患者中使用的充分数据	年龄较大； 在甲状腺机能减退的背景下有恶化风险的靶器官慢性疾病（慢性心力衰竭、缺血性心脏病II级及以上、梗塞/中风病史、慢性阻塞性肺病、肝炎、类风湿性关节炎、糖尿病、慢性肾脏疾病、精神病、慢性胰腺炎、免疫缺陷状态等）； 单肾/移植肾患者； 碳水化合物代谢障碍、肥胖症患者； 口腔感染/疾病患者、有唾液腺炎病史的患者、唾液腺导管内有结石的患者； 动脉高血压控制不佳； 非酒精性脂肪肝、失代偿期肝病

退阶段，伴随着生活质量的下降和靶器官副作用的发展。甲状腺激素受体不仅存在于甲状腺组织中，而且还存在于脂肪细胞、成纤维细胞、破骨细胞、白细胞、单核细胞以及心肌细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞（包括入球小动脉）的膜上 [66]。

在心血管系统方面，需要注意以下几点：

- 射血分数下降；
- 静息时左心室舒张功能障碍；
- 外周血管总阻力增加；
- 内皮功能障碍。

所有这些都可能导致高血压患者高血压矫正的恶化 [67]。由于肾脏滤过功能下降，肾上腺素、去甲肾上腺素和皮质醇的清除速度减慢 [68]。两项研究报告同型半胱氨酸水平升高 [69, 70]。这些变化可能会导致心肾综合征的发生和发展。在服用抗凝剂的甲状腺切除患者中，左甲状腺素钠停药期间甲状腺激素水平与国际标准化比值之间存在反向相关性，这可能需额外监测血液凝固系统参数，以便及时纠正治疗。

多次报告了对肝脏的负面影响：甲状腺激素停药患者的丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶活性升高 [71, 72]，而使用重组人促甲状腺激素不会导致肝功能受损 [71]。脂质代谢紊乱的方向是高密度脂蛋白失衡 [67, 73]。这是因为甲状腺激素的缺乏会导致高密度脂蛋白受体的表达减少 [74]，从而导致高密度脂蛋白浓度增加以及血浆总胆固醇总量增加 [73]。甲状腺功能障碍与情感障碍之间存在着明确的联系 [75]。与此同时，随着甲状腺功能减退程度的增加，疾病控制也会恶化，这可能与脑血流量减少以及弥漫性 [76] 和/或区域性 [77] 葡萄糖清除率降低有关。由于脑细胞缺乏从血液中获得足够的氧气和葡萄糖的能力，抑郁症的症状可能会加剧，抑郁症最常伴随着甲状腺功能减退 [78]。

碳水化合物代谢受损的原因可能包括胃排空能力延长和肝脏葡萄糖转运能力降低，从而导致餐后和空腹血糖过低 [79]。

有证据表明，甲状腺激素对免疫反应的调节有影响 [80]，这在甲状腺功能减退患者中可能会导致感染性疾病发病率上升。特别值得注意的是，许多研究 [71, 81 - 87] 都证实了肾功能受到抑制，包括在取消左甲状腺素钠的背景下发生的抑制，但在使用重组人促甲状腺激素时则没有。一项研究报告说，在使用重组人促甲状腺激素期间，通过多普勒超声检查，肾脏灌注量减少。不过，该研究是在注射药物后第5天对小样本患者进行的 [66]。

限碘饮食导致低钠血症的病例已有描述 [88 - 91]，风险因素包括：

- 高龄；
- 服用噻嗪类利尿剂；
- 长期限碘饮食；
- 长期甲状腺功能减退；

- 存在多处转移灶，这可能会导致抗利尿激素分泌不当综合征的发生，从而导致抗利尿激素过度增加 [93, 94]。

值得注意的是，低钠血症的一个常见原因是患者由于对限制碘饮食原理的认识不足而自行限制食盐。

在I.Horie等人的研究中，5%的患者出现高钾血症，其与年龄（60岁以上）和摄入血管紧张素转换酶抑制剂有关，这也可能与长期停用左甲状腺素钠期间肾功能受损有关 [93]。

有趣的是，放射性碘治疗准备方法的选择也可能影响I-131暴露后副作用的频率和强度。例如，表达钠碘同向转运体的器官能够积聚I-131，在某些情况下可能会导致其受损。

根据本中心的临床观察经验以及世界范围内的出版物，唾液腺占病变的20%-30%以上 [94 - 97]。患者可能表现为味觉改变、感染、面部神经受累、口腔炎、念珠菌病。最初的症状通常是腺体阻塞性肿胀，这是由于在炎症过程中腺管腔变窄所致。预防唾液腺炎症的方法有很多，包括使用拟胆碱药、催涎剂、细胞保护剂（氨磷汀）和唾液腺按摩，但效果并不明显 [97 - 100]。此外，在放射性碘治疗后的第一天使用催涎剂会导致唾液腺的辐射剂量增加约28%，因此不建议在治疗后的第一天使用柠檬/吸吮糖果/其他催涎剂 [99, 102]。在未接受治疗的情况下，只有54%的患者在随访6年后不再患有慢性唾液腺炎 [100]，这说明有必要寻找新的措施来预防唾液腺炎。

在A.Trukhin等人的研究中，与4周取消左甲状腺素钠相比，使用重组人促甲状腺激素与观察到泪管中累积放射性药物的频率较高有关 [102]。根据其他学者的研究，使用重组人促甲状腺激素可使放射性碘治疗后急性唾液腺炎的病例数减少约20% [103]，这可能只占第二年的6.7% [104]。

在放射性碘治疗的副作用中，消融术后继发性白血病的发病虽未得到广泛报道，但我们认为需要特别关注。我们对148215名患者进行了分析；与单纯接受手术治疗的患者相比，因分化型甲状腺癌而接受原发性放射性碘治疗的患者在最初3年中罹患急性和慢性骨髓性白血病的风险更高，且具有显著的统计学意义。虽然急性骨髓细胞白血病的风险在放射性碘治疗术后3年迅速下降到基线，但慢性骨髓细胞白血病的风险在10年内仍然很高 [105]。

另一个模棱两可的结论是，在指定I-131放射性药物活性低剂量后，患者体内稳定染色体畸变的数量增加，与使用重组人促甲状腺激素相比，使用左甲状腺素钠取消治疗的患者持续时间更长 [106]。临床解释所获得的结果需要更长时间的随访和对因果关系的详细研究。

因此，在放射性碘治疗的准备阶段以及随访期间，临床医生可能应更加警惕存在以下情况的患者：

- 高血压症；
- 免疫缺陷；
- 中度肝功能和/或肾功能损伤；

- 电解质和/或碳水化合物紊乱;
- 情感障碍;
- 其他先前描述过的情况。

优先在有甲状腺功能减退症并发症的易感患者中使用重组人促甲状腺激素,并在放射性碘治疗期间对他们进行限碘饮食和遵守治疗方法的基本原则教育是预防与甲状腺功能减退症相关的易感器官副作用的发生并降低其严重程度的方法之一。

限碘饮食

根据迄今为止积累的数据,人们认为肿瘤细胞和未改变的甲状腺癌细胞摄取碘的程度由几个因素决定:

- 残留甲状腺组织的数量;
- 甲状腺激素充分刺激;
- 钠碘同向转运体表达;
- 治疗时的中位碘浓度[107]。

根据早期研究,限碘饮食后患者残留甲状腺组织对碘的吸收增加了2-3倍[108, 109],这可能会影响放射性碘治疗的疗效。大多数科学界对患者准备接受放射性碘治疗遵循以下标准:最佳碘排泄水平(UIE)小于 $50 \mu\text{g/L}$ [8-10],充足碘排泄水平小于 $100 \mu\text{g/L}$ [8]。然而,对于限碘饮食的持续时间和强度并没有明确的标准。

为了寻找是否需要遵守限制碘饮食的问题的答案,已经进行了多项研究,其中包括J. Tala等人的研究。他们的研究在科学界引起了一些不和谐的声音。作者发现尿碘水平与放射性碘治疗的效果之间没有相关性,而且尿碘水平大于 $100 \mu\text{g/L}$ 和小于 $100 \mu\text{g/L}$ 的患者组之间也没有差异。不过,需要考虑的是,该研究是在中度缺碘地区(意大利锡耶纳)进行的,没有足够的体内碘含量高的患者样本,而且I-131放射性剂量不同,这可能导致放射性碘治疗的临床效果比中度缺碘的影响更大[110]。

事实上,患者体内的碘含量达到多少才算为放射性碘治疗做好了充分准备,这个问题仍然存在争议。

因此,M. Lee等人的研究发现了,放射性碘治疗对中度和轻度缺碘人群的疗效没有差别[111]。A. E. Tobey等人的研究表明了,碘水平低于50/100/150mg/天的组间放射性碘治疗的疗效无明显差异,但尿碘浓度大于200mg/天的患者疾病进展的风险更高。

下一个相关问题是饮食所需的持续时间。最常见的建议期限是1-2周,但各国的限碘饮食方法和方案各不相同。由于不同地区的碘供应情况不同,因此无法明确规定饮食的时间和强度。为期两周的限碘饮食可能会影响患者的生活质量、社会功能和低钠血症风险。然而,在碘摄入量过量的地区,2周时间可能更适合达到充足的消融前体内碘水平[107, 115-117]。对患者进行有关限碘饮食基本方面的充分教育是一个重要的考虑因

素。例如,在与营养师/营养学家或营养护士合作提供最低限度患者教育的研究中,有研究报告说,在提供3-7天菜单的情况下,与基线相比,碘减少百分比的结果更好[112, 117-119]。

在中度缺碘或碘摄入量充足的地区进行的研究表明了,限碘饮食一周后,碘摄入量达到最佳水平[118, 120],而根据M. J. Pluijmen等人 and B. L. Dekker等人的研究,4天后达到最佳水平[113, 121]。在碘摄入量高的地区进行的一些研究也显示了为期一周的限碘饮食的效果[111, 112, 118, 119]。

许多研究都存在局限性,除了A. E. Tobey等人[112]的研究之外,其他许多研究都是针对中危和低危患者进行的,因此无法对高危患者的短期和长期结果进行全面评估。值得注意的是,在中度碘缺乏的国家(如意大利)进行的研究中,尿碘含量的中位数为 $95 \mu\text{g/L}$,停用左甲状腺素钠的患者的差异从 $25 \mu\text{g/L}$ 到 $1890 \mu\text{g/L}$ 不等,这在个别情况下可能会影响治疗效果。值得注意的是,在本研究中,由于该地区的缺碘状况,没有为患者规定限碘饮食,高危患者被排除在分析之外。

在放射性碘治疗之前调查患者的碘状况是个性化治疗的方法之一。在每个病例中,包括复发/进展风险高的病例,都应特别注意在放射性碘治疗之前达到最佳的碘库,因为准备治疗过程中的每个因素,包括碘状况,都会影响治疗的成功。表3重点介绍了有关这一主题的主要研究。

在考虑采用更严格或不太严格的限碘饮食方案时,无论是在碘减少的程度上,还是在放射性碘治疗的疗效上,都没有发现明确的令人信服的数据支持严格的饮食方案,而更严格的方案可能更容易导致患者生活质量下降和心理不适。因此,具体训练方案的选择将取决于特定中心对患者的宣传/教育能力、是否存在合并病症以及该地区最初的碘状况。

2020年的《俄罗斯临床建议》提到了为期两周的限碘饮食。考虑到本地区的碘状况和世界惯例的数据,限碘饮食的持续时间可缩短至4-7天。

结论

迄今为止,专家们对于低危和中危复发患者(占高分化甲状腺癌患者的大多数)辅助放射性碘治疗的适应症仍然意见不一。使用放射性碘治疗会给患者带来潜在的并发症风险,因此需要逐例评估临床获益,而这只能通过对甲状腺癌复发进行动态风险分层来实现。在该方法80年的历史中,文献报道的研究表明,准备和治疗高分化甲状腺癌的方案具有异质性,这也形成目前对放射性碘治疗的看法。

对于低危/中危患者,甲状腺激素水平夏鸥 30mIU/L 的甲状腺功能减退患者的放射性碘治疗可能会抵消甲状腺功能减退和相关并发症带来的风险。迄今为止,关于消融前甲状腺激素水平是否需要大于 30mIU/L ,以及停用左甲状腺素钠两周(相对于四周)对诱导甲减状态的疗效的研究

表3. 不同地区碘状况国家的限碘饮食特点及其效果比较

1	2	3	4	5	6	7
研究	患者样本 (详情)	低碘饮食的特点	指导	估算碘浓度/评估放射性碘治疗效果的方法	结果 (对放射性碘治疗结果的影响、体内碘库减少的百分比)	研究的局限性
巴西; 中高碘摄入量						
R. P. Padovani 等人, 2015年 [122]	n=125*	低碘饮食: 15天, n1=79; 低碘饮食: 30天, n2=46	+	24-UIE	n1: 中位数=99mg/L (减少60%); n2: 中位数=80mg/L (减少70%)	*大多数患者因难以遵循方案而被排除在外 (基线: n=306)
韩国; 碘摄入过量						
S. U. Sohn 等人, 2013年 [107]	n=295 (碘-131单次活性: 1100MBq)	低碘饮食: 2周	+++	伴有肌酐校正的单个尿样UIE	成功消融率: 74.9% (221/295); UIE小于66mg/g (碘/肌酐比值) 的结果优于UIE大于66mg/g组: 81%对67%, p=0.03; UIE大于250mg/g组的结果明显较低 (p<0.05)	回顾性分析; 排除了可能影响放射性碘治疗结果统计的远处转移和颈部淋巴结转移患者, 不考虑甲状腺球蛋白抗体
I. D. K. S. Yoo 等人, 2012年 [115]	n=161; n1 (严格低碘饮食)=90; n2 (中度低碘饮食)=71	严格低碘饮食/中度低碘饮食: 2周	++	UIE未测量	成功的放射性碘治疗: 严格低碘饮食——75, 8%, 中度低碘饮食——80, 3% (p=0, 48)	排除了远处转移的患者; 没有关于接受甲状腺激素α准备患者的信息
H. K. Kim 等人, 2011年 [118]	n=19 (取消左甲状腺素钠)	严格低碘饮食: 2周	+++	伴有肌酐校正的单个尿样UIE; 每天, 14天	碘/肌酐比值: 第0→7天: ↓从576到26 μg/g; 第0→14天: ↓小于19, 6 μg/g; 第3天: 95%的碘/肌酐小于150mg/g 第6天: 95%的碘/肌酐小于66 μg/g	采用单个尿样评估碘排量; 研究结果不适用于碘地区; 未评估消融效果
C. Y. Lim 等人, 2015年 [117]	n=101; n1 (严格低碘饮食)=47; n2 (中度低碘饮食)=54	严格低碘饮食/中度低碘饮食: 4周	++	第2周和第4周伴有肌酐校正的24-UIE	n1和n2之间没有统计学差异。碘/肌酐比值: 第2周——28.6 μg/g; 第4周——35.0 μg/g。两组在第2周和第4周的碘-131吸收率没有差异	未对放射碘治疗的短期和长期疗效进行评估
M. Lee 等人 2014年 [111]	n=195	低碘饮食: 2周	+++	第1周和第2周的24-UIE	第1周: 中位数=12, 8 μg/L, 87, 2%的UIE小于50 μg/L; 第2周: 中位数=13, 4 μg/L, 92, 3%的UIE小于50 μg/L 成功消融率: 82, 4%; 中度和轻度碘组没有差异	不同的治疗活性 (3700 - 7400MBq); 无高危患者

续表1

1	2	3	4	5	6	7
意大利：中度缺碘水平						
J. Tala等 人，2010年 [110]	n=201 (n1=25，左甲状腺 素钠取消4周； n2=76，接受重组人 促甲状腺激素治疗)	未进行	-	单个尿样中的UIE	成功消融率：84.6% (UIE；中位数 =104 μg/L，25至1890 μg/L)。和 完全反应组 (中位数=104 μg/L) 和 不完全反应组 (中位数=104 μg/L， 25至851 μg/L) 之间没有统计学差异。 UIE小于100 μg/L组和大于100 μg/L 组对治疗的反应没有差异 (p=0.98)	回顾性分析： 尿碘浓度高的患者样本较 少， 消融时碘-131活性水平不 同 (1100-5550MBq)； 无对照组，高复发组
荷兰：充足的碘摄入量						
M. J. Pluijmen 等人，2003年 [113]	n=120； n (低碘饮食) =59； n (正常饮食) =61	低碘饮食：4天	+++	24-UIE： n (正常饮食) ——9名 患者； n (低碘饮食) ——60名 患者	n (低碘饮食)：UIE平均值—— 27 μg/天。 n (正常饮食)：UIE平均值—— 159 μg/天。 低碘饮食组在甲状腺区域的碘捕获率更 高 (5.1±3.8%对3.1±2.5%，p<0.001)。 低碘饮食组与正常饮食组相比，疗效更高 (分别为71%和45%)	回顾性分析： 不包括有转移灶的患者
B. L. Dekker等 人，2022年 [123]	n=65	未进行	+++	第4天和第7天的24-UIE	第4天：72.1%的24-UIE小于 50 μg，UIE平均值——36.1 μg； 第7天：82.0%的24-UIE小于50 μg (p=0.18)，UIE平均值——36.5 μg	这些研究可能不适用于碘摄 入量高的国家； 未对初始尿碘水平进行评估
美国：从中到高碘摄入量						
L. F. Morris 人，2001年 [116]	n=94； n (低碘饮食) =44； n (正常饮食) =50	低碘饮食：10- 14天 正常饮食：限制 碘制剂、加碘 盐、海产品	++	单个尿样中的UIE (7名低 碘饮食患者和7名正常饮 食患者)	消融成功率：68.2% (低碘饮食) 与62% (正常饮食)，p=0.53。有转移灶的患 者：分别为80.0%和66.7%。 n (低碘饮食)：碘减少69.4% (UIE平 均值——567.7 μg/L→173.9 μg/L)； n (正常饮食)：碘减少23.6% (UIE平 均值——444.0 μg/L→498.9 μg/L)	不同的治疗活性 (3700 - 7400MBq)； 尿碘筛查的患者样本较 少； 甲状腺球蛋白、甲状腺球 蛋白抗体水平未纳入消融 标准
A. E. Tobey 等人，2018 [114]	n=70； n1 (重组人促甲状腺 激素) =16； n2 (取消左甲状腺素 钠) =54	低碘饮食：2天	+++	24-UIE	21%的患者病情恶化；UIE大于200 μg/天 的患者风险更高。 UIE为50、100、150 μg/天组之间没有差异	回顾性研究； 小样本； 放射性碘治疗时的碘-131活 性为1.1至11.1GBq； 随访期——3.7年
J. T. Park 等人，2004 [125]	n=36	n1=15：2周左甲 状腺素钠+2周低 碘饮食； n2=21：2周低碘 饮食，不含左甲 状腺素钠	+	1周和2周后伴有肌酐校正 的单个尿样UIE，按 Cr	碘/肌酐比值： n1：中位数 (1周) =76.91 μg/g (21%UIE 小于50；71%小于100 μg/g)； n2：中位数 (1周) =26.16 μg/g (78%小于 50 μg/g)，p<0.001 低碘饮食2周后的UIE在第1组和第2组中 没有差异 (p<0.15)	未对放射性碘治疗的短期 和长期疗效进行评估

表1结束

1	2	3	4	5	6	7
日本：碘摄入过量						
S. Ito等人, 2018年 [118]	n=45 碘-131单-活性: 1100MBq)	低碘饮食: 2周 (严格低碘饮食: n=12; 低碘饮食: n=25)	+++	伴有肌酐校正的单个尿样UIE	UIE (碘/肌酐比值): 饮食前和饮食后的中位数: 分别为286 μg/g (范围为40-7100 μg/g) 和74 μg/g (范围为16-816 μg/g)。 全部样本中有56%成功消融	小样本; 根据无甲状腺球蛋白、甲状腺球蛋白抗体的闪烁扫描结果评估放射性碘治疗 的疗效。 排除了M1患者; 对中度/充足碘摄入量的地区难以解释
C. Tomoda等人, 2005年 [121]	n=252: n1 (中度低碘饮食) =220 n2 (低碘饮食) =15 n3 (严格低碘饮食) =17	中度低碘饮食: 1周 低碘饮食: 1周 严格低碘饮食: 2周	+	伴有肌酐校正的单个尿样UIE	n3 (严格低碘饮食): 碘/肌酐中位数: 130 μg/g (范围为23 - 218 μg/g) n1 (中度低碘饮食): 碘/肌酐中位数: 125 μg/g (范围为13 - 986 μg/g), (p<0.01) 碘/肌酐比值小于100 μg/g: 26% (n1) 和70% (n3)	未对放射性碘治疗的短期和长期疗效进行评估; 通过单一尿样评估碘含量 (非“金标准”)
马来西亚：中度缺碘水平						
W. F. Sohaimi等人, 2019年 [122]	n=104 (取消左甲状腺素钠)	严格低碘饮食/中度低碘饮食: 1周	+	单个尿样中的UIE	第0→7天: 89.1% (严格低碘饮食) 和91.8% (中度低碘饮食) 的UIE小于100 μg/L 中度低碘饮食: UIE平均值: 89.24 μg/L L→56.85 μg/L (↓36.3%) 严格低碘饮食: UIE平均值: 107.8 μg/L L→63.82 μg/L (↓40.8%)	未对放射性碘治疗的短期和长期疗效进行评估

注:

- “-”——没有任何指导
- “+”——印刷说指导
- “++”——印刷和口头指导
- “+++”——印刷、口头指导、医务人员培训
- UIE——尿碘排泄量; 24-UIE——每日尿碘排泄量; UIE平均值——尿碘平均值

虽然有限，但在方法学上是可靠的。还需要进一步研究，才能将结果推断到高危患者群体中。从理论上讲，可能需要更高水平的甲状腺激素来刺激低碘饮食并提高治疗质量。用于这类患者的首选药物是重组人促甲状腺激素，但需要研究其药代动力学特征对放射性碘治疗疗效的影响。此外，重组人促甲状腺激素目前的供应受到其高昂成本的限制，因此有必要降低其在俄罗斯联邦的生产技术成本，并重新考虑向有需要的患者群体提供该药物。

为了提高放射性碘治疗的疗效，个体化治疗方法中的一个步骤可以是在放射性碘治疗前测量单个尿样中的碘浓度，以评估患者对限制碘饮食的依从性并预测治疗的有效性。根据B. L. Dekker等人的建议 [126]，可以通过测量唾液中的碘浓度来简化程序。然而，尽管该方法与金标准（每日尿液中的碘）具有同等信息量，但仍需要验证，并存在一定的局限性。作为标准病理形态学检查的一部分，测定低碘饮食表达水平可预测对放射性碘治疗的反应，这也可能影响I-131的治疗活性，从而为患者的管理做出重要贡献。

所使用的I-131治疗活性范围很广，这是有关放射性碘治疗准备的研究的重要限制因素之一，会影响对综合疗效的最终评估，在仔细研究该出版物所涉及的问题时应考虑到这一点。

为了开发更精确、更个性化的放射性碘治疗方法，必须了解许多复杂的机制，包括患者的个体特征、肿瘤生物学特性以及这种治疗方式的疗效和安全性所依赖的其他因素。为了最大限度地减少不良反应，必须对将从这种干预中受益的患者进行仔细取样。放射性碘治疗处方的合理性问题需要单独关注和进一步研究。

总结了目前对放射性碘治疗准备工作的看法和趋势，这是一项大有可为的工作：

- 让患者了解疾病、放射性碘治疗准备、治疗后制度和动态随访，以提高生活质量；

- 根据地区的碘状况，将限碘饮食时间缩短至4 - 7天，或完全放弃严格的饮食限制，或在限碘饮食期间扩大饮食方案，并将消融前最佳碘水平的“阈值”降至100 - 150 $\mu\text{g/L}$ ；
- 考虑在甲状腺激素浓度小于30mIU/L，通过将左甲状腺素钠取消期缩短至2周，对某些患者群体（复发风险低/中等）进行放射性碘治疗的可能性；
- 扩大重组人促甲状腺激素的适应症，包括复发风险高的患者和有严重并发症的患者。

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was conducted within the fund of the State Assignment «Study of pharmacosafety of theranostic radiopharmaceuticals using hybrid molecular imaging in the diagnosis and treatment of endocrine and oncological diseases in children and adults». Registration number 123021000041-6.

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

Authors' contribution. 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. M.V. Reinberg — contribution to the concept of the paper, design of the review, collection and processing of materials, analysis of the obtained data and writing the text; K.Yu. Slashchuk — assistance in collection and processing of materials, data analysis, making substantial revisions to the manuscript to improve the scientific value of the article; approval of the final version of the manuscript; A.A. Trukhin — text editing, data analysis, adding valuable comments to improve the scientific value of the article; K.I. Avramova — assistance in collection and processing of materials, text editing; M.S. Sheremeta — adding valuable comments, approval of the final version of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ванушко В.Э., Цуркан А.Ю. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы: состояние проблемы // Клиническая экспериментальная тиреоидология. 2010. Т. 6, № 2. С. 24–33. doi: 10.14341/ket20106224-33
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
3. Durante C., Haddy N., Baudin E., et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006. Vol. 91, N 8. P. 2892–2899. doi: 10.1210/jc.2005-2838
4. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer [Internet]. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [дата обращения: 01.09.2023]. Доступ по ссылке: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
5. Braverman L.E., Cooper D.S., Kopp P. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 11th ed. // Philadelphia, PA : Wolters Kluwer, 2021.
6. Hassan A., Razi M., Riaz S., et al. Survival Analysis of Papillary Thyroid Carcinoma in Relation to Stage and Recurrence Risk: A 20-Year Experience in Pakistan // Clinical Nuclear Medicine. 2016. Vol. 41, N 8. P. 606–613. doi: 10.1097/RLU.0000000000001237
7. Клинические рекомендации — Дифференцированный рак щитовидной железы. ID 329. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329_1 Дата обращения: 1.09.2023
8. Avram A.M., Giovanella L., Greenspan B., et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version // Journal of Nuclear Medicine. 2022. Vol. 63, N 6. P. 15N–35N.
9. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with

- Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. 2016. Vol. 26, N 1. P. 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
10. Pacini F., Fuhrer D., Elisei R., et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? // *European Thyroid Journal*. 2022. Vol. 11, N 1. doi: 10.1530/etj-21-0046
11. Filetti S., Durante C., Hartl D., et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30, N 12. P. 1856–1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400
12. Perros P., Boelaert K., Colley S., et al. Guidelines for the management of thyroid cancer // *Clinical Endocrinology*. 2014. Vol. 81, Suppl. 1. P. 1–122. doi: 10.1111/cen.12515
13. Haddad R.I., Bischoff L., Ball D., et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022. Vol. 20, N 8. P. 925–951. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040
14. Golger A., Fridman T.R., Eski S., et al. Three-week thyroxine withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma // *Journal of Endocrinological Investigation*. 2003. Vol. 26, N 10. P. 1023–1031. doi: 10.1007/bf03348202
15. Davids T., Witterick I.J., Eski S., et al. Three-Week Thyroxine Withdrawal: A Thyroid-Specific Quality of Life Study // *The Laryngoscope*. 2006. Vol. 116, N 2. P. 250–253. doi: 10.1097/01.mlg.0000192172.61889.43
16. Lee J., Yun M.J., Nam K.H., et al. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2010. Vol. 20. P. 173–179. doi: 10.1089/thy.2009.0187
17. Leboeuf R., Perron P., Carpentier A.C., Verreault J., Langlois M.F. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial // *Clinical Endocrinology*. 2007. Vol. 67, N 6. P. 839–844. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02972.x
18. Rajamanickam S., Chaukar D., Siddiq S., Basu S., D’Cruz A. Quality of life comparison in thyroxine hormone withdrawal versus triiodothyronine supplementation prior to radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study in the Indian population // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021. Vol. 279, N 4. doi: 10.1007/s00405-021-06948-6
19. Luna R., Penín M., Seoane I., et al. ¿Es necesario suspender durante 4 semanas el tratamiento con tiroxina antes de la realización de un rastreo-ablación? // *Endocrinología y Nutrición*. 2012. Vol. 59, N 4. P. 227–231. (In Spanish) doi: 10.1016/j.endonu.2012.02.004
20. Dow K.H., Ferrell B.R., Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy // *Thyroid*. 1997. Vol. 7, N 4. P. 613–619. doi: 10.1089/thy.1997.7.613
21. Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients // *Clinical Endocrinology*. 2002. Vol. 57, N 4. P. 523–527. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01631.x
22. Piccardo A., Puntoni M., Ferrarazzo G., et al. Could short thyroid hormone withdrawal be an effective strategy for radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer patients? // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018. Vol. 45, N 7. P. 1218–1223. doi: 10.1007/s00259-018-3955-x
23. Santos P.A., Flamini M.E., Mourato F.A., et al. Is a four-week hormone suspension necessary for thyroid remnant ablation in low and intermediate risk patients? A pilot study with quality-of-life assessment // *Brazilian Journal of Radiation Sciences*. 2022. Vol. 10, N 4. P. 1–16. doi:10.15392/2319-0612.2022.2047
24. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2009. Vol. 19, N 11. P. 1167–1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110
25. Rosário P.W., Vasconcelos F.P., Cardoso L.D., et al. Managing thyroid cancer without thyroxine withdrawal // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006. Vol. 50, N 1. P. 91–96. doi: 10.1590/s0004-27302006000100013
26. Edmonds C.J., Hayes S., Kermode J.C., Thompson B.D. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine // *The British Journal of Radiology*. 1977. Vol. 50, N 599. P. 799–807. doi: 10.1259/0007-1285-50-599-799
27. Giovannella L., Piccardo A. A “new/old method” for TSH stimulation: could a third way to prepare DTC patients for 131I remnant ablation possibly exist? // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015. Vol. 43, N 2. P. 221–223. doi:10.1007/s00259-015-3245-9
28. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Фарафонова У.В., и др. Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015. Т. 11, № 1. С. 50. doi: 10.14341/ket2015150-58
29. Xiao J., Yun C., Cao J., et al. A pre-ablative thyroid-stimulating hormone with 30–70 mIU/L achieves better response to initial radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma patients // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, N 1. doi: 10.1038/s41598-020-80015-8
30. Zhao T., Liang J., Guo Z., Li T., Lin Y. In Patients with Low- to Intermediate-Risk Thyroid Cancer, a Preablative Thyrotropin Level of 30 μ U/mL Is Not Adequate to Achieve Better Response to 131I Therapy // *Clinical Nuclear Medicine*. 2016. Vol. 41, N 6. P. 454–458. doi:10.1097/rlu.0000000000001167
31. Hasbek Z., Turgut B. Is Very High Thyroid Stimulating Hormone Level Required in Differentiated Thyroid Cancer for Ablation Success? // *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. 2016. Vol. 25, N 2. P. 79–84. doi: 10.4274/mirt.88598
32. Vrachimis A., Riemann B., Mäder U., Reiners C., Verburg F.A. Endogenous TSH levels at the time of 131I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016. Vol. 43, N 2. P. 224–231. doi:10.1007/s00259-015-3223-2
33. Montesano T., Durante C., Attard M., et al. Age influences TSH serum levels after withdrawal of l-thyroxine or rhTSH stimulation in patients affected by differentiated thyroid cancer // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007. Vol. 61, N 8. P. 468–471. doi: 10.1016/j.biopha.2007.04.001
34. Ju N., Hou L., Song H., et al. TSH \geq 30 mU/L may not be necessary for successful 131I remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer // *European Thyroid Journal*. 2023. Vol. 12, N 4. doi: 10.1530/ETJ-22-0219
35. Ren B., Zhu Y. A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females // *International*

- Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23, N 5. P. 2708. doi: 10.3390/ijms23052708
- 36.** Rubio G.A., Catanuto P., Glassberg M.K., Lew J.I., Elliot S.J. Estrogen receptor subtype expression and regulation is altered in papillary thyroid cancer after menopause // *Surgery*. 2018. Vol. 163, N 1. P. 143–149. doi: 10.1016/j.surg.2017.04.031
- 37.** Derwahl M., Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer // *Endocrine-Related Cancer*. 2014. Vol. 21, N 5. P. T273–T283. doi: 10.1530/erc-14-0053
- 38.** Rajoria S., Suriano R., Shanmugam A., et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells // *Thyroid*. 2010. Vol. 20, N 1. P. 33–41. doi: 10.1089/thy.2009.0296
- 39.** Tala H., Robbins R., Fagin J.A., Larson S.M., Tuttle R.M. Five-year survival is similar thyroid cancer patients with metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. Vol. 96, N 7. P. 2105–2111. doi: 10.1210/jc.2011-0305
- 40.** Rosario P.W., Mourão G.F., Calsolari M.R. Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal in adjuvant therapy with radioactive iodine of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically apparent lymph node metastases not limited to the central compartment (cN1b) // *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2017. Vol. 61, N 2. P. 167–172. doi:10.1590/2359-3997000000247
- 41.** Hugo J., Robenshtok E., Grewal R., Larson S., Tuttle R.M. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence // *Thyroid*. 2012. Vol. 22, N 10. P. 1007–1015. doi: 10.1089/thy.2012.0183
- 42.** Robenshtok E., Tuttle R.M. Role of Recombinant Human Thyrotropin (rhTSH) in the Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer // *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2012. Vol. 3, N 3. P. 182–189. doi: 10.1007/s13193-011-0115-1
- 43.** Higuchi C.R.S., Fernanda P., Jurnior P.A., et al. Clinical Outcomes After Radioiodine Therapy, According to the Method of Preparation by Recombinant TSH vs. Endogenous Hypothyroidism, in Thyroid Cancer Patients at Intermediate-High Risk of Recurrence // *Frontiers in Nuclear Medicine*. 2021. Vol. 1. doi: 10.3389/fnume.2021.785768
- 44.** Lawhn-Heath C., Flavell R.R., Chuang E.Y., Liu C. Failure of iodine uptake in microscopic pulmonary metastases after recombinant human thyroid-stimulating hormone stimulation // *World Journal of Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 19, N 1. P. 61–64. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_29_19
- 45.** Lee H., Paeng J.C., Choi H., et al. Effect of TSH stimulation protocols on adequacy of low-iodine diet for radioiodine administration // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, N 9. P. e0256727. doi: 10.1371/journal.pone.0256727
- 46.** Driedger A.A., Kotowycz N. Two Cases of Thyroid Carcinoma That Were Not Stimulated by Recombinant Human Thyrotropin // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. Vol. 89, N 2. P. 585–590. doi: 10.1210/jc.2003-031650
- 47.** Mernagh P., Campbell S., Dietlein M., et al. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: The German perspective // *European Journal of Endocrinology*. 2006. Vol. 155, N 3. P. 405–414. doi: 10.1530/eje.1.02223
- 48.** Mernagh P., Suebwongpat A., Silverberg J., Weston A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer: The Canadian perspective // *Value in Health*. 2010. Vol. 13, N 3. P. 180–187. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00650.x
- 49.** Borget I., Bonastre J., Catargi B., et al. Quality of life and cost-effectiveness assessment of radioiodine ablation strategies in patients with thyroid cancer: results from the randomized phase III ESTIMABL trial // *Journal of Clinical Oncology*. 2015. Vol. 33, N 26. P. 2885–2892. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6722
- 50.** Nijhuis T.F., van Weperen W., de Klerk J.M.H. Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow-up treatment of well-differentiated thyroid cancer // *Tijdschrift voor nucleaire geneeskunde*. 1999. Vol. 21. P. 98–100.
- 51.** Vallejo J.A., Muros M.A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer treatment in Spanish hospitals // *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2017. Vol. 36, N 6. P. 362–370. doi: 10.1016/j.remnie.2017.09.001
- 52.** Luster M., Felbinger R., Dietlein M., Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration // *Thyroid*. 2005. Vol. 15, N 10. P. 1147–1155. doi: 10.1089/thy.2005.15.1147
- 53.** Rosario P.W., Xavier A.C., Calsolari M.R. Recombinant human thyrotropin in thyroid remnant ablation with 131I in high-risk patients // *Thyroid*. 2010. Vol. 20, N 11. P. 1247–1252. doi: 10.1089/thy.2010.0114
- 54.** Iizuka Y., Katagiri T., Ogura K., Inoue M., et al. Comparison of thyroid hormone withdrawal and recombinant human thyroid-stimulating hormone administration for adjuvant therapy in patients with intermediate- to high-risk differentiated thyroid cancer // *Annals of Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 34, N 10. P. 736–741. doi: 10.1007/s12149-020-01497-0
- 55.** Robbins R.J., Driedger A., Magner J.; The U.S. and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine // *Thyroid*. 2006. Vol. 16, N 11. P. 1121–1130. doi: 10.1089/thy.2006.16.1121
- 56.** Tu J., Wang S., Huo Z., et al. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis // *Radiotherapy and Oncology*. 2014. Vol. 110, N 1. P. 25–30. doi: 10.1016/j.radonc.2013.12.018
- 57.** Ma C., Xie J., Liu W., et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. doi: 10.1002/14651858.CD008302
- 58.** Wolfson R.M., Rachinsky I., Morrison D., et al. Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone versus Thyroid Hormone Withdrawal for Radioactive Iodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer with Nodal Metastatic Disease // *Journal of Oncology*. 2016. P. 1–6. doi: 10.1155/2016/6496750
- 59.** Klubo-Gwiedzinska J., Burman K.D., Van Nostrand D., et al. Treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin // *Thyroid*. 2012. Vol. 22, N 3. P. 310–317. doi: 10.1089/thy.2011.0235

- 60.** Wolffenbuttel B.H., Coppes M.H., Bongaerts A.H., Glaudemans A.W., Links T.P. Unexpected symptoms after rhTSH administration due to occult thyroid carcinoma metastasis // *The Netherlands journal of medicine*. 2013. Vol. 71, N 5. P. 253–256.
- 61.** Tsai H.C., Ho K.C., Chen S.H., et al. Feasibility of Recombinant Human TSH as a Preparation for Radioiodine Therapy in Patients with Distant Metastases from Papillary Thyroid Cancer: Comparison of Long-Term Survival Outcomes with Thyroid Hormone Withdrawal // *Diagnostics*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 221 doi: 10.3390/diagnostics12010221
- 62.** Goldberg L.D., Ditchek N.T. Thyroid carcinoma with spinal cord compression // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1981. Vol. 245, N 9. P. 953–954. doi: 10.1001/jama.1981.03310340043025
- 63.** Hoelting T., Tezleman S., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. Biphasic effects of thyrotropin on invasion and growth of papillary and follicular thyroid cancer in vitro // *Thyroid*. 1995. Vol. 5, N 1. P. 35–40. doi: 10.1089/thy.1995.5.35
- 64.** Pietz L., Michatek K., Waśko R., et al. Wpływ stymulacji endogennego TSH na wzrost resztkowej objętości tarczycy u chorych po całkowitej tyreoidektomii z powodu raka zróżnicowanego tarczycy // *Endokrynologia Polska*. 2008. Vol. 59. P. 119–122. (In Polish).
- 65.** Дедов И.И., Румянцев П.О., Нижегородова К.С., и др. Первый отечественный опыт применения рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона при подготовке больных высококодифференцированным раком щитовидной железы к радиоiodдиагностике и радиоiodаблации // *Эндокринная хирургия*. 2018. Т. 12, № 3. С. 128–139. doi: 10.14341/serg9806
- 66.** Saracyn M., Lubas A., Bober B., et al. Recombinant human thyrotropin worsens renal cortical perfusion and renal function in patients after total thyroidectomy due to differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2020. Vol. 30, N 5. P. 653–660. doi: 10.1089/thy.2019.0372
- 67.** Chaker L., Razvi S., Bensenor I.M., et al. Hypothyroidism // *Nature Reviews Disease Primers*. 2022. Vol. 8, N 1. doi: 10.1038/s41572-022-00357-7
- 68.** Ortiga-Carvalho T.M., Sidhaye A.R., Wondisford F.E. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders // *Nature Reviews Endocrinology*. 2014. Vol. 10, N 10. P. 582–591. doi: 10.1038/nrendo.2014.143
- 69.** Lien E.A., Nedrebo B.G., Varhaug J.E., et al. Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000. Vol. 85, N 3. P. 1049–1053. doi: 10.1210/jcem.85.3.6439
- 70.** Bicikova M., Hampl R., Hill M., et al. Steroids, sex hormone-binding globulin, homocysteine, selected hormones and markers of lipid and carbohydrate metabolism in patients with severe hypothyroidism and their changes following thyroid hormone supplementation // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003. Vol. 41, N 3. P. 284–292. doi: 10.1515/CCLM.2003.045
- 71.** Lee S.J., Lee H.Y., Lee W.W., Kim S.E. The effect of recombinant human thyroid stimulating hormone on sustaining liver and renal function in thyroid cancer patients during radioactive iodine therapy // *Nuclear Medicine Communications*. 2014. Vol. 35, N 7. P. 727–732. doi: 10.1097/MNM.0000000000000118
- 72.** Targher G., Montagnana M., Salvagno G., et al. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients // *Clinical Endocrinology*. 2008. Vol. 68, N 3. P. 481–484. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03068.x
- 73.** Pearce E.N., Wilson P.W., Yang Q., Vasan R.S., Braverman L.E. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 93, N 3. P. 888–894. doi: 10.1210/jc.2007-1987
- 74.** Ness G.C., Lopez D., Chambers C.M., et al. Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression // *Biochemical Pharmacology*. 1998. Vol. 56, N 1. P. 121–129. doi: 10.1016/S0006-2952(98)00119-1
- 75.** Pattaravimonporn N., Chaikijurajai T., Chamroonrat W., Sriphrapadang C. Myxedema Psychosis after Levothyroxine Withdrawal in Radioactive Iodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: A Case Report // *Case Reports in Oncology*. 2021. Vol. 14, N 3. P. 1596–1600. doi: 10.1159/000520128
- 76.** Nagamachi S., Jinnouchi S., Nishii R., et al. Cerebral blood flow abnormalities induced by transient hypothyroidism after thyroidectomy — analysis by tc-99m-HMPAO and SPM96 // *Annals of Nuclear Medicine*. 2004. Vol. 18, N 6. P. 469–477. doi: 10.1007/BF02984562
- 77.** Constant E.L., De Volder A.G., Ivanoiu A., et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001. Vol. 86, N 8. P. 3864–3870. doi: 10.1210/jcem.86.8.7749
- 78.** Duntas L.H., Biondi B. Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences // *European Journal of Endocrinology*. 2007. Vol. 156, N 1. P. 13–19. doi: 10.1530/eje.1.02310
- 79.** Kao P.F., Lin J.D., Chiu C.T., et al. Gastric emptying function changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004. Vol. 19, N 6. P. 655–660. doi: 10.1111/j.1440-1746.2003.03326.x
- 80.** Botella-Carretero J.I., Prados A., Manzano L., et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal // *European Journal of Endocrinology*. 2005. Vol. 153, N 2. P. 223–230. doi: 10.1530/eje.1.01951
- 81.** Duranton F., Lacoste A., Faurous P., et al. Exogenous thyrotropin improves renal function in euthyroid patients, while serum creatinine levels are increased in hypothyroidism // *Clinical Kidney Journal*. 2013. Vol. 6, N 5. P. 478–483. doi: 10.1093/ckj/sft092
- 82.** Coura-Filho G.B., Willegaignon J., Buchpiguel C.A., Sapienza M.T. Effects of thyroid hormone withdrawal and recombinant human thyrotropin on glomerular filtration rate during radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2015. Vol. 25, N 12. P. 1291–1296. doi: 10.1089/thy.2015.0173
- 83.** An Y.S., Lee J., Kim H.K., Lee S.J., Yoon J.K. Effect of withdrawal of thyroid hormones versus administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone on renal function in thyroid cancer patients // *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, N 1. doi: 10.1038/s41598-023-27455-0
- 84.** Den Hollander J.G., Wulkan R.W., Mantel M.J., Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function // *Clinical Endocrinology*. 2005. Vol. 62, N 4. P. 423–427. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02236.x

- 85.** Cho Y.Y., Kim S.K., Jung J.H., et al. Long-term outcomes of renal function after radioactive iodine therapy for thyroid cancer according to preparation method: thyroid hormone withdrawal vs. recombinant human thyrotropin // *Endocrine*. 2019. Vol. 64, N 2. P. 293–298. doi: 10.1007/s12020-018-1807-x
- 86.** Kreisman S.H., Hennessey J.V. Consistent Reversible Elevations of Serum Creatinine Levels in Severe Hypothyroidism // *Archives of Internal Medicine*. 1999. Vol. 159, N 1. P. 79–82. doi: 10.1001/archinte.159.1.79
- 87.** Mariani L.H., Berns J.S. The Renal Manifestations of Thyroid Disease // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012. Vol. 23, N 1. P. 22–26. doi: 10.1681/ASN.2010070766
- 88.** Kim S.K., Yun G.Y., Kim K.H. et al. Severe hyponatremia following radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2014. Vol. 24, N 4. P. 773–777. doi: 10.1089/thy.2013.0110
- 89.** Nozu T., Yoshida Y., Ohira M., Okumura T. Severe hyponatremia in association with I (131) therapy in a patient with metastatic thyroid cancer // *Internal Medicine*. 2011. Vol. 50, N 19. P. 2169–2174. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5740
- 90.** Shakir M.K., Krook L.S., Schraml F.V., Clyde P.W. Symptomatic hyponatremia in association with a low-iodine diet and levothyroxine withdrawal prior to I131 in patients with metastatic thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2008. Vol. 18, N 7. P. 787–792. doi: 10.1089/thy.2008.0050
- 91.** Al Nozha O.M., Vautour L., How J. Life-threatening hyponatremia following a low-iodine diet: a case report and review of all reported cases // *Endocrine Practice*. 2011. Vol. 17, N 5. P. e113–e117. doi: 10.4158/EP11045.CR
- 92.** Lee J.E., Kim S.K., Han K.H., et al. Risk factors for developing hyponatremia in thyroid cancer patients undergoing radioactive iodine therapy // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 8. P. e106840. doi: 10.1371/journal.pone.0106840
- 93.** Horie I., Ando T., Imaizumi M., Usa T., Kawakami A. Hyperkalemia develops in some thyroidectomized patients undergoing thyroid hormone withdrawal in preparation for radioactive iodine ablation for thyroid carcinoma // *Endocrine Practice*. 2015. Vol. 21, N 5. P. 488–494. doi: 10.4158/EP14532.OR
- 94.** Hyer S., Kong A., Pratt B., Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer // *Clinical Oncology*. 2007. Vol. 19, N 1. P. 83–86. doi: 10.1016/j.clon.2006.11.005
- 95.** Riachy R., Ghazal N., Haidar M.B., Elamine A., Nasrallah M.P. Early Sialadenitis After Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: Prevalence and Predictors // *International Journal of Endocrinology*. 2020. Vol. 2020. P. 1–7. doi: 10.1155/2020/8649794
- 96.** Adramerinas M., Andreadis D., Vahtsevanos K., Pouloupoulos A., Pazaitou-Panayiotou K. Sialadenitis as a complication of radioiodine therapy in patients with thyroid cancer: where do we stand? // *Hormones*. 2021. Vol. 20, N 4. P. 669–678. doi: 10.1007/s42000-021-00304-3
- 97.** Silberstein E. Prevention of radiation sialadenitis and glossitis after radioiodine-131 therapy of thyroid cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. 2007. Vol. 48, Suppl. 2.
- 98.** Ma C., Xie J., Jiang Z., Wang G., Zuo S. Does amifostine have radioprotective effects on salivary glands in high-dose radioactive iodine-treated differentiated thyroid cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010. Vol. 37, N 9. P. 1778–1785. doi: 10.1007/s00259-009-1368-6
- 99.** Nakada K., Ishibashi T., Takei T. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? // *Journal of nuclear medicine*. 2005. Vol. 46, N 2. P. 261–266.
- 100.** Le Roux M.K., Graillon N., Guyot L. Salivary side effects after radioiodine treatment for differentiated papillary thyroid carcinoma: Long-term study // *Head & Neck*. 2020. Vol. 42, N 11. P. 3133–3140. doi: 10.1002/hed.26359
- 101.** Jentzen W., Balschuweit D., Schmitz J., et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using (124) I PET/CT imaging // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010. Vol. 37, N 12. P. 2298–2306. doi: 10.1007/s00259-010-1532-z
- 102.** Трухин А.А., Ярцев В.Д., Шеремета М.С., и др. Вторичная облитерация слезоотводящих путей при проведении радиойодтерапии 131I дифференцированного рака щитовидной железы // *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022. Т. 12, № 4. С. 415–424. doi: 10.30895/1991-2919-2022-12-4-415-424
- 103.** Iakovou I., Goulis D.G., Tsinaslanidou Z., et al. Effect of recombinant human thyroid-stimulating hormone or levothyroxine withdrawal on salivary gland dysfunction after radioactive iodine administration for thyroid remnant ablation // *Head & Neck*. 2016. Vol. 38, Suppl. 1. P. E227–230. doi: 10.1002/hed.23974
- 104.** Rosario P.W., Calsolari M.R. Salivary and lacrimal gland dysfunction after remnant ablation with radioactive iodine in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human thyrotropin // *Thyroid*. 2013. Vol. 23, N 5. P. 617–619. doi: 10.1089/thy.2012.0050
- 105.** Molenaar R.J., Sidana S., Radivoyevitch T., et al. Risk of Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2018. Vol. 36, N 18. P. 1831–1839. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0232
- 106.** Signore A., Campagna G., Marinaccio J., et al. Analysis of Short-Term and Stable DNA Damage in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated with 131I in Hypothyroidism or with Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone for Remnant Ablation // *Journal of Nuclear Medicine*. 2022. Vol. 63, N 10. P. 1515–1522. doi: 10.2967/jnumed.121.263442
- 107.** Sohn S.Y., Choi J.Y., Jang H.W., et al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer // *Thyroid*. 2013. Vol. 23, N 6. P. 741–747. doi: 10.1089/thy.2012.0136
- 108.** Lakshmanan M., Schaffer A., Robbins J., Reynolds J., Norton J. A simplified low iodine diet in I-131 scanning and therapy of thyroid cancer // *Clinical Nuclear Medicine*. 1988. Vol. 13, N 12. P. 866–868. doi: 10.1097/00003072-198812000-00003
- 109.** Maxon H.R., Thomas S.R., Boehringer A., et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants // *Clinical Nuclear Medicine*. 1983. Vol. 8, N 3. P. 123–126. doi: 10.1097/00003072-198303000-00006
- 110.** Tala Jury H.P., Castagna M.G., Fioravanti C., et al. Lack of association between urinary iodine excretion and successful thyroid ablation in thyroid cancer patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010. Vol. 95, N 1. P. 230–237. doi: 10.1210/jc.2009-1624
- 111.** Lee M., Lee Y.K., Jeon T.J., et al. Low iodine diet for one week is sufficient for adequate preparation of high dose radioactive

iodine ablation therapy of differentiated thyroid cancer patients in iodine-rich areas // *Thyroid*. 2014. Vol. 24, N 8. P. 1289–1296. doi: 10.1089/thy.2013.0695

112. Tobey A.E., Hongxiu L., Auh S., et al. Urine iodine excretion exceeding 250 ug/24h is associated with higher likelihood of progression in intermediate and high-risk thyroid cancer patients treated with radioactive iodine [abstract] // *Thyroid*. 2018. Vol. 28, Suppl. 1. P. A40–A41

113. Pluijmen M.J., Eustatia-Rutten C., Goslings B.M., et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Clinical Endocrinology*. 2003. Vol. 58, N 4. P. 428–435. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01735.x

114. Morris L.F., Wilder M.S., Waxman A.D., Braunstein G.D. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2001. Vol. 11, N 8. P. 749–755. doi: 10.1089/10507250152484583

115. Yoo I.D.K.S., Kim S.H., Seo Y.Y., et al. The success rate of initial (131) i ablation in differentiated thyroid cancer: comparison between less strict and very strict low iodine diets // *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012. Vol. 46, N 1. P. 34–40. doi: 10.1007/s13139-011-0111-y

116. Ito S., Iwano S., Kato K., Naganawa S. Predictive factors for the outcomes of initial I-131 low-dose ablation therapy to Japanese patients with differentiated thyroid cancer. journal article // *Annals of Nuclear Medicine*. 2018. Vol. 32, N 6. P. 418–424. doi: 10.1007/s12149-018-1261-0

117. Lim C.Y., Kim J.Y., Yoon M.J., et al. Effect of a low iodine diet vs. restricted iodine diet on postsurgical preparation for radioiodine ablation therapy in thyroid carcinoma patients // *Yonsei Medical Journal*. 2015. Vol. 56, N 4. P. 1021–1027. doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.1021

118. Kim H.K., Lee S.Y., Lee J.I., et al. Daily urine iodine excretion while consuming a low-iodine diet in preparation for radioactive iodine therapy in a high iodine intake area // *Clinical Endocrinology*. 2011. Vol. 75, N 6. P. 851–856. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04157.x

119. Tomoda C., Uruno T., Takamura Y., et al. Reevaluation of stringent low iodine diet in outpatient preparation for radioiodine examination and therapy // *Endocrine Journal*. 2005. Vol. 52, N 2. P. 237–240. doi: 10.1507/endocrj.52.237

120. Sohaimi W.F., Abdul Manap M., Kasilingam L., et al. Randomised controlled trial of one-week strict low-iodine diet versus one-week non-specified low iodine diet in differentiated thyroid carcinoma // *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2019. Vol. 27, N 2. P. 99–105.

121. Dekker B.L., Links M.H., Muller Kobold A.C., et al. Low-Iodine Diet of 4 Days Is Sufficient Preparation for 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer Patients // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022. Vol. 107, N 2. P. e604–e611. doi: 10.1210/clinem/dgab691

122. Padovani R.P., Maciel R.M., Kasamatsu T.S., et al. Assessment of the Effect of Two Distinct Restricted Iodine Diet Durations on Urinary Iodine Levels (Collected over 24 h or as a Single-Spot Urinary Sample) and Na (+)/I (-) Symporter Expression // *European Thyroid Journal*. 2015. Vol. 4, N 2. P. 99–105. doi: 10.1159/000433426

123. Park J.T., Hennessey J.V. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rTSH scanning in patients taking levothyroxine // *Thyroid*. 2004. Vol. 14, N 1. P. 57–63. doi: 10.1089/105072504322783858

124. Dekker B.L., Touw D.J., van der Horst-Schrivers A.N.A., et al. Use of Salivary Iodine Concentrations to Estimate the Iodine Status of Adults in Clinical Practice // *The Journal of Nutrition*. 2021. Vol. 151, N 12. P. 3671–3677. doi: 10.1093/jn/nxab303

REFERENCES

1. Vanushko VE, Tsurkan AY. Treatment of differentiated thyroid cancer: cure statement of the problem. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010;6(2):24–33. (In Russ). doi: 10.14341/ket20106224-33

2. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, editors. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – of NMRC of the Ministry of Health of Russia; 2022. (In Russ).

3. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(8):2892–2899. doi: 10.1210/jc.2005-2838

4. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer [Internet]. *National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>

5. Braverman LE, Cooper DS, Kopp P. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 11th ed.*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2021.

6. Hassan A, Razi M, Riaz S, et al. Survival Analysis of Papillary Thyroid Carcinoma in Relation to Stage and Recurrence Risk: A 20-Year Experience in Pakistan. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016;41(8):606–613. doi: 10.1097/RLU.0000000000001237

7. *Well-differentiated thyroid cancer. Clinical guidelines*. ID 329. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/329_1 (In Russ)

8. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63(6):15N–35N.

9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020

10. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *European Thyroid Journal*. 2022;11(1). doi: 10.1530/etj-21-0046

11. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(12):1856–1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400

12. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*. 2014;81 Suppl. 1:1–122. doi: 10.1111/cen.12515

13. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(8):925–951. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040
14. Golger A, Fridman TR, Eski S, et al. Three-week thyroxine withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2003;26(10):1023–1031. doi: 10.1007/bf03348202
15. Davids T, Witterick IJ, Eski S, et al. Three-Week Thyroxine Withdrawal: A Thyroid-Specific Quality of Life Study. *The Laryngoscope*. 2006;116(2):250–253. doi: 10.1097/01.mlg.0000192172.61889.43
16. Lee J, Yun MJ, Nam KH, et al. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20:173–179. doi: 10.1089/thy.2009.0187
17. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clinical Endocrinology*. 2007;67(6):839–844. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02972.x
18. Rajamanickam S, Chaukar D, Siddiq S, Basu S, D'Cruz A. Quality of life comparison in thyroxine hormone withdrawal versus triiodothyronine supplementation prior to radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study in the Indian population. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021;279(4). doi: 10.1007/s00405-021-06948-6
19. Luna R, Penín M, Seoane I, et al. ¿Es necesario suspender durante 4 semanas el tratamiento con tiroxina antes de la realización de un rastreo-ablación? *Endocrinología y Nutrición*. 2012;59(4):227–231. (In Spanish). doi: 10.1016/j.endonu.2012.02.004
20. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid*. 1997;7(4):613–619. doi: 10.1089/thy.1997.7.613
21. Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. *Clinical Endocrinology*. 2002;57(4):523–527. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01631.x
22. Piccardo A, Puntoni M, Ferrarazzo G, et al. Could short thyroid hormone withdrawal be an effective strategy for radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer patients? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018;45(7):1218–1223. doi: 10.1007/s00259-018-3955-x
23. Santos PA, Flamini ME, Mourato FA, et al. Is a four-week hormone suspension necessary for thyroid remnant ablation in low and intermediate risk patients? A pilot study with quality-of-life assessment. *Brazilian Journal of Radiation Sciences*. 2022;10(4):1–16. doi:10.15392/2319-0612.2022.2047
24. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167–1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110
25. Rosário PW, Vasconcelos FP, Cardoso LD, et al. Managing thyroid cancer without thyroxine withdrawal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50(1):91–96. doi: 10.1590/s0004-27302006000100013
26. Edmonds CJ, Hayes S, Kermodé JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *The British Journal of Radiology*. 1977;50(599):799–807. doi: 10.1259/0007-1285-50-599-799
27. Giovannella L, Piccardo A. A “new/old method” for TSH stimulation: could a third way to prepare DTC patients for 131I remnant ablation possibly exist? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;43(2):221–223. doi:10.1007/s00259-015-3245-9
28. Semenov DYU, Boriskova ME, Farafonova UV, et al. Prognostic value of Sodium-Iodide Symporter (NIS) in differentiated thyroid cancer. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(1):50. (In Russ). doi: 10.14341/ket2015150-58
29. Xiao J, Yun C, Cao J, et al. A pre-ablative thyroid-stimulating hormone with 30-70 mIU/L achieves better response to initial radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1). doi: 10.1038/s41598-020-80015-8
30. Zhao T, Liang J, Guo Z, Li T, Lin Y. In Patients with Low- to Intermediate-Risk Thyroid Cancer, a Preablative Thyrotropin Level of 30 μ U/mL Is Not Adequate to Achieve Better Response to 131I Therapy. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016;41(6):454–458. doi:10.1097/rlu.0000000000001167
31. Hasbek Z, Turgut B. Is Very High Thyroid Stimulating Hormone Level Required in Differentiated Thyroid Cancer for Ablation Success? *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. 2016;25(2):79–84. doi: 10.4274/mirt.88598
32. Vrachimis A, Riemann B, Mäder U, Reiners C, Verburg FA. Endogenous TSH levels at the time of 131I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016;43(2):224–231. doi: 10.1007/s00259-015-3223-2
33. Montesano T, Durante C, Attard M, et al. Age influences TSH serum levels after withdrawal of l-thyroxine or rhTSH stimulation in patients affected by differentiated thyroid cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007;61(8):468–471. doi: 10.1016/j.biopha.2007.04.001
34. Ju N, Hou L, Song H, et al. TSH \geq 30 mU/L may not be necessary for successful 131I remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *European Thyroid Journal*. 2023;12(4). doi: 10.1530/ETJ-22-0219
35. Ren B, Zhu Y. A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(5):2708. doi: 10.3390/ijms23052708
36. Rubio GA, Catanuto P, Glassberg MK, Lew JI, Elliot SJ. Estrogen receptor subtype expression and regulation is altered in papillary thyroid cancer after menopause. *Surgery*. 2018;163(1):143–149. doi: 10.1016/j.surg.2017.04.031
37. Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2014;21(5):T273–T283. doi: 10.1530/erc-14-0053
38. Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid*. 2010;20(1):33–41. doi: 10.1089/thy.2009.0296
39. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. Five-year survival is similar thyroid cancer patients with metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):2105–2111. doi: 10.1210/jc.2011-0305

40. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal in adjuvant therapy with radioactive iodine of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically apparent lymph node metastases not limited to the central compartment (cN1b). *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2017;61(2):167–172. doi:10.1590/2359-3997000000247
41. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid*. 2012;22(10):1007–1015. doi: 10.1089/thy.2012.0183
42. Robenshtok E, Tuttle RM. Role of Recombinant Human Thyrotropin (rhTSH) in the Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2012;3(3):182–189. doi: 10.1007/s13193-011-0115-1
43. Higuchi CRS, Fernanda P, Jurnior PA, et al. Clinical Outcomes After Radioiodine Therapy, According to the Method of Preparation by Recombinant TSH vs. Endogenous Hypothyroidism, in Thyroid Cancer Patients at Intermediate-High Risk of Recurrence. *Frontiers in Nuclear Medicine*. 2021;1. doi: 10.3389/fnume.2021.785768
44. Lawhn-Heath C, Flavell RR, Chuang EY, Liu C. Failure of iodine uptake in microscopic pulmonary metastases after recombinant human thyroid-stimulating hormone stimulation. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2020;19(1):61–64. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_29_19
45. Lee H, Paeng JC, Choi H, et al. Effect of TSH stimulation protocols on adequacy of low-iodine diet for radioiodine administration. *PLoS One*. 2021;16(9):e0256727. doi: 10.1371/journal.pone.0256727
46. Driedger AA, Kotowycz N. Two Cases of Thyroid Carcinoma That Were Not Stimulated by Recombinant Human Thyrotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(2):585–590. doi: 10.1210/jc.2003-031650
47. Mernagh P, Campbell S, Dietlein M, et al. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: The German perspective. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(3):405–414. doi: 10.1530/eje.1.02223
48. Mernagh P, Suebwongpat A, Silverberg J, Weston A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer: The Canadian perspective. *Value in Health*. 2010;13(3):180–187. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00650.x
49. Borget I, Bonastre J, Catargi B, et al. Quality of life and cost-effectiveness assessment of radioiodine ablation strategies in patients with thyroid cancer: results from the randomized phase III ESTIMABL trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2885–2892. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6722
50. Nijhuis TF, van Weperen W, de Klerk JMH. Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow-up treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Tijdschrift voor nucleaire geneeskunde*. 1999;21:98–100.
51. Vallejo JA, Muros MA. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer treatment in Spanish hospitals. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2017;36(6):362–370. doi: 10.1016/j.remnie.2017.09.001
52. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid*. 2005;15(10):1147–1155. doi: 10.1089/thy.2005.15.1147
53. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Recombinant human thyrotropin in thyroid remnant ablation with 131I in high-risk patients. *Thyroid*. 2010;20(11):1247–1252. doi: 10.1089/thy.2010.0114
54. Iizuka Y, Katagiri T, Ogura K, Inoue M, et al. Comparison of thyroid hormone withdrawal and recombinant human thyroid-stimulating hormone administration for adjuvant therapy in patients with intermediate- to high-risk differentiated thyroid cancer. *Annals of Nuclear Medicine*. 2020;34(10):736–741. doi: 10.1007/s12149-020-01497-0
55. Robbins RJ, Driedger A, Magner J; The U.S. and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid*. 2006;16(11):1121–1130. doi: 10.1089/thy.2006.16.1121
56. Tu J, Wang S, Huo Z, et al. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;110(1):25–30. doi: 10.1016/j.radonc.2013.12.018
57. Ma C, Xie J, Liu W, et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. doi: 10.1002/14651858.CD008302
58. Wolfson RM, Rachinsky I, Morrison D, et al. Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone versus Thyroid Hormone Withdrawal for Radioactive Iodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer with Nodal Metastatic Disease. *Journal of Oncology*. 2016;1–6. doi: 10.1155/2016/6496750
59. Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, et al. Treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid*. 2012;22(3):310–317. doi: 10.1089/thy.2011.0235
60. Wolffenbuttel BH, Coppes MH, Bongaerts AH, Glaudemans AW, Links TP. Unexpected symptoms after rhTSH administration due to occult thyroid carcinoma metastasis. *The Netherlands journal of medicine*. 2013;71(5):253–256.
61. Tsai HC, Ho KC, Chen SH, et al. Feasibility of Recombinant Human TSH as a Preparation for Radioiodine Therapy in Patients with Distant Metastases from Papillary Thyroid Cancer: Comparison of Long-Term Survival Outcomes with Thyroid Hormone Withdrawal. *Diagnostics*. 2022;12(1):221 doi: 10.3390/diagnostics12010221
62. Goldberg LD, Ditchek NT. Thyroid carcinoma with spinal cord compression. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1981;245(9):953–954. doi: 10.1001/jama.1981.03310340043025
63. Hoelting T, Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Biphasic effects of thyrotropin on invasion and growth of papillary and follicular thyroid cancer in vitro. *Thyroid*. 1995;5(1):35–40. doi: 10.1089/thy.1995.5.35
64. Pietz L, Michatek K, Waško R, et al. Wpływ stymulacji endogennego TSH na wzrost resztkowej objętości tarczycy u chorych po całkowitej tyreoidektomii z powodu raka zróżnicowanego tarczycy. *Endokrynologia Polska*. 2008;59:119–122. (In Polish)
65. Dedov II, Rumyantsev PO, Nizhegorodova KS, et al. Recombinant human thyrotropin in radioiodine diagnostics and radioiodine ablation

- of patients with well-differentiated thyroid cancer: the first experience in Russia. *Endocrine Surgery*. 2018;12(3):128–139. (In Russ). doi: 10.14341/serg9806
66. Saracyn M, Lubas A, Bober B, et al. Recombinant human thyrotropin worsens renal cortical perfusion and renal function in patients after total thyroidectomy due to differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2020;30(5):653–660. doi: 10.1089/thy.2019.0372
67. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, et al. Hypothyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8(1). doi: 10.1038/s41572-022-00357-7
68. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(10):582–591. doi: 10.1038/nrendo.2014.143
69. Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE, et al. Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(3):1049–1053. doi: 10.1210/jcem.85.3.6439
70. Bicikova M, Hampl R, Hill M, et al. Steroids, sex hormone-binding globulin, homocysteine, selected hormones and markers of lipid and carbohydrate metabolism in patients with severe hypothyroidism and their changes following thyroid hormone supplementation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003;41(3):284–292. doi: 10.1515/CCLM.2003.045
71. Lee SJ, Lee HY, Lee WW, Kim SE. The effect of recombinant human thyroid stimulating hormone on sustaining liver and renal function in thyroid cancer patients during radioactive iodine therapy. *Nuclear Medicine Communications*. 2014;35(7):727–732. doi: 10.1097/MNM.000000000000118
72. Targher G, Montagnana M, Salvagno G, et al. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients. *Clinical Endocrinology*. 2008;68(3):481–484. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03068.x
73. Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, Vasan RS, Braverman LE. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(3):888–894. doi: 10.1210/jc.2007-1987
74. Ness GC, Lopez D, Chambers CM, et al. Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression. *Biochemical Pharmacology*. 1998;56(1):121–129. doi: 10.1016/S0006-2952(98)00119-1
75. Pattaravimonporn N, Chaikijurajai T, Chamroonrat W, Sriphrapradang C. Myxedema Psychosis after Levothyroxine Withdrawal in Radioactive Iodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: A Case Report. *Case Reports in Oncology*. 2021;14(3):1596–1600. doi: 10.1159/000520128
76. Nagamachi S, Jinnouchi S, Nishii R, et al. Cerebral blood flow abnormalities induced by transient hypothyroidism after thyroidectomy – analysis by tc-99m-HMPAO and SPM96. *Annals of Nuclear Medicine*. 2004;18(6):469–477. doi: 10.1007/BF02984562
77. Constant EL, De Volder AG, Ivanoiu A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(8):3864–3870. doi: 10.1210/jcem.86.8.7749
78. Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. *European Journal of Endocrinology*. 2007;156(1):13–19. doi: 10.1530/eje.1.02310
79. Kao PF, Lin JD, Chiu CT, et al. Gastric emptying function changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004;19(6):655–660. doi: 10.1111/j.1440-1746.2003.03326.x
80. Botella-Carretero JI, Prados A, Manzano L, et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *European Journal of Endocrinology*. 2005;153(2):223–230. doi: 10.1530/eje.1.01951
81. Duranton F, Lacoste A, Faurous P, et al. Exogenous thyrotropin improves renal function in euthyroid patients, while serum creatinine levels are increased in hypothyroidism. *Clinical Kidney Journal*. 2013;6(5):478–483. doi: 10.1093/ckj/sft092
82. Coura-Filho GB, Willegaignon J, Buchpiguel CA, Sapienza MT. Effects of thyroid hormone withdrawal and recombinant human thyrotropin on glomerular filtration rate during radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(12):1291–1296. doi: 10.1089/thy.2015.0173
83. An YS, Lee J, Kim HK, Lee SJ, Yoon JK. Effect of withdrawal of thyroid hormones versus administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone on renal function in thyroid cancer patients. *Scientific Reports*. 2023;13(1). doi: 10.1038/s41598-023-27455-0
84. Den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clinical Endocrinology*. 2005;62(4):423–427. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02236.x
85. Cho YY, Kim SK, Jung JH, et al. Long-term outcomes of renal function after radioactive iodine therapy for thyroid cancer according to preparation method: thyroid hormone withdrawal vs. recombinant human thyrotropin. *Endocrine*. 2019;64(2):293–298. doi: 10.1007/s12020-018-1807-x
86. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent Reversible Elevations of Serum Creatinine Levels in Severe Hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(1):79–82. doi: 10.1001/archinte.159.1.79
87. Mariani LH, Berns JS. The Renal Manifestations of Thyroid Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23(1):22–26. doi: 10.1681/ASN.2010070766
88. Kim SK, Yun GY, Kim KH, et al. Severe hyponatremia following radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(4):773–777. doi: 10.1089/thy.2013.0110
89. Nozu T, Yoshida Y, Ohira M, Okumura T. Severe hyponatremia in association with I (131) therapy in a patient with metastatic thyroid cancer. *Internal Medicine*. 2011;50(19):2169–2174. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5740
90. Shakir MK, Krook LS, Schraml FV, Clyde PW. Symptomatic hyponatremia in association with a low-iodine diet and levothyroxine withdrawal prior to I131 in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2008;18(7):787–792. doi: 10.1089/thy.2008.0050
91. Al Nozha OM, Vautour L, How J. Life-threatening hyponatremia following a low-iodine diet: a case report and review of all reported cases. *Endocrine Practice*. 2011;17(5):e113–e117. doi: 10.4158/EP11045.CR
92. Lee JE, Kim SK, Han KH, et al. Risk factors for developing hyponatremia in thyroid cancer patients undergoing radioactive iodine therapy. *PLoS One*. 2014;9(8):e106840. doi: 10.1371/journal.pone.0106840

- 93.** Horie I, Ando T, Imaizumi M, Usa T, Kawakami A. Hyperkalemia develops in some thyroidectomized patients undergoing thyroid hormone withdrawal in preparation for radioactive iodine ablation for thyroid carcinoma. *Endocrine Practice*. 2015;21(5):488–494. doi: 10.4158/EP14532.OR
- 94.** Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer. *Clinical Oncology*. 2007;19(1):83–86. doi: 10.1016/j.clon.2006.11.005
- 95.** Riachy R, Ghazal N, Haidar MB, Elamine A, Nasrallah MP. Early Sialadenitis After Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: Prevalence and Predictors. *International Journal of Endocrinology*. 2020;2020:1–7. doi: 10.1155/2020/8649794
- 96.** Adramerinas M, Andreadis D, Vahtsevanos K, Pouloupoulos A, Pazaitou-Panayiotou K. Sialadenitis as a complication of radioiodine therapy in patients with thyroid cancer: where do we stand? *Hormones*. 2021;20(4):669–678. doi: 10.1007/s42000-021-00304-3
- 97.** Silberstein E. Prevention of radiation sialadenitis and glossitis after radioiodine-131 therapy of thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48 Suppl. 2.
- 98.** Ma C, Xie J, Jiang Z, Wang G, Zuo S. Does amifostine have radioprotective effects on salivary glands in high-dose radioactive iodine-treated differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;37(9):1778–1785. doi: 10.1007/s00259-009-1368-6
- 99.** Nakada K, Ishibashi T, Takei T. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *Journal of nuclear medicine*. 2005;46(2):261–266.
- 100.** Le Roux MK, Graillon N, Guyot L. Salivary side effects after radioiodine treatment for differentiated papillary thyroid carcinoma: Long-term study. *Head & Neck*. 2020;42(11):3133–3140. doi: 10.1002/hed.26359
- 101.** Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using (124)I PET/CT imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;37(12):2298–2306. doi: 10.1007/s00259-010-1532-z
- 102.** Trukhin AA, Yartsev VD, Sheremeta MS, et al. Nasolacrimal Duct Obstruction Secondary to Radioactive Iodine-131 Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):415–424. doi: 10.30895/1991-2919-2022-12-4-415-424
- 103.** Iakovou I, Goulis DG, Tsinaslanidou Z, et al. Effect of recombinant human thyroid-stimulating hormone or levothyroxine withdrawal on salivary gland dysfunction after radioactive iodine administration for thyroid remnant ablation. *Head & Neck*. 2016;38 Suppl. 1:E227–230. doi: 10.1002/hed.23974
- 104.** Rosario PW, Calsolari MR. Salivary and lacrimal gland dysfunction after remnant ablation with radioactive iodine in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human thyrotropin. *Thyroid*. 2013;23(5):617–619. doi: 10.1089/thy.2012.0050
- 105.** Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, et al. Risk of Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(18):1831–1839. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0232
- 106.** Signore A, Campagna G, Marinaccio J, et al. Analysis of Short-Term and Stable DNA Damage in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated with 131I in Hypothyroidism or with Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone for Remnant Ablation. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63(10):1515–1522. doi: 10.2967/jnumed.121.263442
- 107.** Sohn SY, Choi JY, Jang HW, et al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2013;23(6):741–747. doi: 10.1089/thy.2012.0136
- 108.** Lakshmanan M, Schaffer A, Robbins J, Reynolds J, Norton J. A simplified low iodine diet in I-131 scanning and therapy of thyroid cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. 1988;13(12):866–868. doi: 10.1097/00003072-198812000-00003
- 109.** Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. *Clinical Nuclear Medicine*. 1983;8(3):123–126. doi: 10.1097/00003072-198303000-00006
- 110.** Tala Jury HP, Castagna MG, Fioravanti C, et al. Lack of association between urinary iodine excretion and successful thyroid ablation in thyroid cancer patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(1):230–237. doi: 10.1210/jc.2009-1624
- 111.** Lee M, Lee YK, Jeon TJ, et al. Low iodine diet for one week is sufficient for adequate preparation of high dose radioactive iodine ablation therapy of differentiated thyroid cancer patients in iodine-rich areas. *Thyroid*. 2014;24(8):1289–1296. doi: 10.1089/thy.2013.0695
- 112.** Tobey AE, Hongxiu L, Auh S, et al. Urine iodine excretion exceeding 250 ug/24h is associated with higher likelihood of progression in intermediate and high-risk thyroid cancer patients treated with radioactive iodine [abstract]. *Thyroid*. 2018;28 Suppl. 1:A40–A41
- 113.** Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*. 2003;58(4):428–435. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01735.x
- 114.** Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2001;11(8):749–755. doi: 10.1089/10507250152484583
- 115.** Yoo IDKS, Kim SH, Seo YY, et al. The success rate of initial (131) i ablation in differentiated thyroid cancer: comparison between less strict and very strict low iodine diets. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;46(1):34–40. doi: 10.1007/s13139-011-0111-y
- 116.** Ito S, Iwano S, Kato K, Naganawa S. Predictive factors for the outcomes of initial I-131 low-dose ablation therapy to Japanese patients with differentiated thyroid cancer. journal article. *Annals of Nuclear Medicine*. 2018;32(6):418–424. doi: 10.1007/s12149-018-1261-0
- 117.** Lim CY, Kim JY, Yoon MJ, et al. Effect of a low iodine diet vs. restricted iodine diet on postsurgical preparation for radioiodine ablation therapy in thyroid carcinoma patients. *Yonsei Medical Journal*. 2015;56(4):1021–1027. doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.1021
- 118.** Kim HK, Lee SY, Lee JI, et al. Daily urine iodine excretion while consuming a low-iodine diet in preparation for radioactive iodine therapy in a high iodine intake area. *Clinical Endocrinology*. 2011;75(6):851–856. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04157.x
- 119.** Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, et al. Reevaluation of stringent low iodine diet in outpatient preparation for radioiodine examination and therapy. *Endocrine Journal*. 2005;52(2):237–240. doi: 10.1507/endocrj.52.237

120. Sohaimi WF, Abdul Manap M, Kasilingam L, et al. Randomised controlled trial of one-week strict low-iodine diet versus one-week non-specified low iodine diet in differentiated thyroid carcinoma. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2019;27(2):99–105.

121. Dekker BL, Links MH, Muller Kobold AC, et al. Low-iodine Diet of 4 Days Is Sufficient Preparation for ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(2):e604–e611. doi: 10.1210/clinem/dgab691

122. Padovani RP, Maciel RM, Kasamatsu TS, et al. Assessment of the Effect of Two Distinct Restricted Iodine Diet Durations on Urinary

Iodine Levels (Collected over 24 h or as a Single-Spot Urinary Sample) and Na (+)/I (-) Symporter Expression. *European Thyroid Journal*. 2015;4(2):99–105. doi: 10.1159/000433426

123. Park JT, Hennessey JV. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rTSH scanning in patients taking levothyroxine. *Thyroid*. 2004;14(1):57–63. doi: 10.1089/105072504322783858

124. Dekker BL, Touw DJ, van der Horst-Schrivers ANA, et al. Use of Salivary Iodine Concentrations to Estimate the Iodine Status of Adults in Clinical Practice. *The Journal of Nutrition*. 2021;151(12):3671–3677. doi: 10.1093/jn/nxab303

AUTHORS' INFO

* **Maria V. Reinberg**, MD;

address: 11 Dm. Ulyanova street, 115478, Moscow, Russia;

ORCID: 0009-0002-1632-2197;

e-mail: mrezerford12@gmail.com

Konstantin Yu. Slashchuk, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-3220-2438;

eLibrary SPIN: 3079-8033;

e-mail: slashuk911@gmail.com

Alexey A. Trukhin, Cand. Sci. (Engin.);

ORCID: 0000-0001-5592-4727;

eLibrary SPIN: 4398-9536;

e-mail: Alexey.trukhin12@gmail.com

Karina I. Avramova, MD;

ORCID: 0009-0008-4970-8911;

eLibrary SPIN: 4330-0263;

e-mail: dravramovak@gmail.com

Marina S. Sheremeta, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-3785-0335;

eLibrary SPIN: 7845-2194;

e-mail: marina888@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Рейнберг Мария Валентиновна**;

адрес: Россия, Москва, 115478, ул. Дм. Ульянова, д.11;

ORCID: 0009-0002-1632-2197;

e-mail: mrezerford12@gmail.com

Слащук Константин Юрьевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-3220-2438;

eLibrary SPIN: 3079-8033;

e-mail: slashuk911@gmail.com

Трухин Алексей Андреевич, канд. техн. наук,

ORCID: 0000-0001-5592-4727;

eLibrary SPIN: 4398-9536;

e-mail: Alexey.trukhin12@gmail.com

Аврамова Карина Игоревна;

ORCID: 0009-0008-4970-8911;

eLibrary SPIN: 4330-0263;

e-mail: dravramovak@gmail.com

Шеремета Марина Сергеевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-3785-0335;

eLibrary SPIN: 7845-2194;

e-mail: marina888@yandex.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623341>

Антропоморфные фантомы молочной железы для лучевой диагностики: научный обзор

Ю.А. Васильев, О.В. Омелянская, А.А. Насибуллина, Д.В. Леонов, Ю.В. Булгакова, Д.А. Ахмедзянова, Ю.Ф. Шумская, Р.В. Решетников

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

АННОТАЦИЯ

Фантомы молочной железы применяются для разработки, валидации и усовершенствования методов лучевой диагностики. В визуализации молочной железы антропоморфные модели используются для валидации, оценки и оптимизации новых методов диагностики заболеваний молочной железы, а также для контроля качества диагностических систем, совершенствования клинических протоколов и алгоритмов реконструкции изображений. Ключевым требованием к фантомам для решения этих задач является реалистичная имитация органа.

В обзоре описаны существующие на настоящий момент варианты фантомов молочной железы для лучевой диагностики и процесса их создания.

Поиск литературы, соответствующей теме обзора, производился в базах данных PubMed, eLibrary, а также в поисковой системе Google Scholar. Всего в обзор включено 72 статьи и 13 тезисов материалов конференций.

Все виды фантомов молочной железы можно разделить на два вида: вычислительные и физические. Вычислительные, в свою очередь, подразделяются на группы в зависимости от типа первичных данных: на основе математических моделей, из образцов тканей, с использованием изображений медицинской визуализации молочной железы пациента. Физические фантомы классифицируются в зависимости от способа изготовления: литья, 3D-печати или послойного формирования с использованием контрастных веществ. Основными преимуществами вычислительных фантомов являются универсальность, эффективность, точность и безопасность, а также возможность генерировать большие объёмы виртуальных данных. Физические фантомы позволяют получать наиболее реалистичные диагностические изображения без участия пациентов и проводить неограниченное число лучевых исследований.

Ключевые слова: молочная железа; 3D-печать; фантомы; фантомы для лучевой диагностики; лучевая диагностика; научный обзор.

Как цитировать:

Васильев Ю.А., Омелянская О.В., Насибуллина А.А., Леонов Д.В., Булгакова Ю.В., Ахмедзянова Д.А., Шумская Ю.Ф., Решетников Р.В. Антропоморфные фантомы молочной железы для лучевой диагностики: научный обзор // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 569–592. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623341>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623341>

Anthropomorphic breast phantoms for radiology imaging: a review

Yuriy A. Vasilev, Olga V. Omelyanskaya, Anastasia A. Nasibullina, Denis V. Leonov, Julia V. Bulgakova, Dina A. Akhmedzyanova, Yuliya F. Shumskaya, Roman V. Reshetnikov

Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Phantoms are used to validate diagnostic imaging methods or improve the skills of medical professionals. For instance, they allow conducting an unlimited number of imaging studies during medical training, assessing image quality, optimizing radiation dose, and testing novel techniques and equipment. Researchers in breast imaging use anthropomorphic models to validate, assess, and optimize new methods for diagnosing breast diseases. Such models also facilitate control over the quality of diagnostic systems, help optimize clinical protocols, and improve image reconstruction algorithms. Realistic simulation of the breast tissue is essential to address the challenges of advancing X-ray mammary gland studies. The review aimed to describe phantoms currently available for diagnostic imaging and the way they were fabricated. In this literature review, PubMed, eLIBRARY, and Google Scholar databases were screened for relevant articles. Thus, 72 articles and 13 conference papers were included. The study two major types of breast phantoms: computational and physical. Specifically, computational phantoms are classified into subgroups depending on the data they use. These include mathematical models, tissue samples, and medical images of the breast. The classification of the physical phantoms is based on their manufacturing process: casting silicone-like substances, 3D printing with resins and plastics, or printing on paper using X-ray contrast ink. Computational phantoms are generally advantageous with respect to versatility, efficiency, precision, and safety and allow the generation of large amounts of virtual data. Physical phantoms provide the most realistic diagnostic images without the need for a patient and allow performing an unlimited number of radiological studies.

Keywords: breast, 3D printing, phantoms, imaging phantoms, diagnostic radiology, literature review.

To cite this article:

Vasilev YuA, Omelyanskaya OV, Nasibullina AA, Leonov DV, Bulgakova JV, Akhmedzyanova DA, Shumskaya YuF, Reshetnikov RV. Anthropomorphic breast phantoms for radiology imaging: a review. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):569–592. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623341>

Received: 14.11.2023

Accepted: 27.11.2023

Published online: 06.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623341>

用于放射诊断的仿真乳房模型：科学综述

Yuriy A. Vasilev, Olga V. Omelyanskaya, Anastasia A. Nasibullina, Denis V. Leonov,
Julia V. Bulgakova, Dina A. Akhmedzyanova, Yuliya F. Shumskaya, Roman V. Reshetnikov

Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation

简评

乳房模型被用于放射诊断方法的开发、验证和改进。在乳腺成像中，仿真模型被用于验证、评估和优化诊断乳腺疾病的新方法。仿真模型还被用于诊断系统的质量控制、临床协议和图像重建算法的改进。为了解决这些问题，对仿真模型的关键要求是它作为逼真的器官模拟器。

本综述旨在介绍目前可用于放射诊断的乳腺模型变体，并描述其制作过程。

我们在PubMed、eLIBRARY和Google Scholar数据库中搜索了与本综述主题有关的文献。共有72篇文章和13份会议纪要被纳入该综述。

所有类型的乳房模型可分为两类：计算模型和物理模型。计算模型又根据原始数据的类型分为几组：基于数学模型、来自组织样本、使用患者乳房的医学成像图像。物理模型则根据制作方法分为几组：铸造、3D打印或使用造影剂的逐层制作。计算模型的主要优势在于多功能性、高效性、准确性和安全性，以及生成大量虚拟数据的能力。物理模型可提供最逼真的诊断图像，无需患者参与，并对其可进行无限制的放射检查。

关键词： 乳腺；3D打印；模型；用于放射诊断的模型；放射诊断；文献综述。

引用本文：

Vasilev YuA, Omelyanskaya OV, Nasibullina AA, Leonov DV, Bulgakova JV, Akhmedzyanova DA, Shumskaya YuF, Reshetnikov RV. 用于放射诊断的仿真乳房模型：科学综述. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):569–592. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623341>

收到: 14.11.2023

接受: 27.11.2023

发布日期: 06.12.2023

绪论

人体模型是超声波[1]、磁共振成像(MRI)[2]和计算机断层扫描(CT)[3]等多种医学成像模式的关键工具。乳腺(MG)模型是评估X射线成像系统的一个重要因素,不可行或不需要对患者进行照射的情况下,它可以替代人体。制作用于放射诊断的乳腺模型的目的是开发、优化和质量控制现有的和新兴的成像系统,如宽视场数字乳腺X射线成像(乳房造影)、数字断层合成和计算机断层扫描。

用于X射线诊断的仿真乳腺模型既代表乳腺的计算(数学)模型,也代表乳腺的物理模型。数学模型是利用公式和计算对器官结构的描述。这种方法的局限性之一是无法捕捉乳腺结构的所有解剖学变化,也无法确保其解剖学和放射学的有效性。为了克服这些局限性,我们利用从乳腺计算机断层扫描获取的分割数据集中创建了具有不同组织类型自然分布的仿真模型,以确保高度的真实性。自1960年以来,人们一直在尝试创建此类仿真计算模型[4],但直到最近,由于三维(3D)打印技术的出现,才开始出现可靠的拟人物理模型。制作乳腺拟人实体模型的主要方法有模塑技术、三维打印和纸质方法。在上述方法中,三维打印技术提供了一个绝佳的机会,通过使用其X射线特征与乳腺组织相似的材料来制作逼真的模型。

随着断层扫描和计算机断层扫描等现代准三维和三维成像系统的临床应用日益增多,亟需具有逼真病人解剖结构的实体模型,以全面呈现和评估此类系统的三维行为。此外,鉴于人工智能系统在乳房造影图像分析中的积极和成功应用[5],使用模型将实现放射检查的标准化,这将有助于改进人工智能算法。

搜索方法

在PubMed和eLibrary数据库中搜索了与审查主题相关的文献。所使用的搜索查询是为了最好地体现关键词和主题标题。在PubMed数据库中,我们通过查询进行了搜索:“anthropomorphic AND breast* AND (phantom* OR phantoms, imaging[mh] OR (phantoms AND imaging) OR model*) AND (diagnostic x-ray OR radiography OR mammography OR tomography)”。通过关键词“人体模型”、“乳腺”在eLibrary数据库中进行了搜索。此外,还在Google Scholar搜索系统中搜索了会议材料。

结果

搜索共发现335篇文章,但有263篇文章不符合本综述的必要标准。综述包括72篇文章和13份会议材料。

乳腺解剖

为了在X射线成像中准确模拟乳腺,需要详细了解其解剖学和X射线特征。乳腺是一种改良的

皮肤汗腺,由管状腺泡组织、结缔组织和其他元素组成:脂肪组织、血液和淋巴管以及神经纤维。腺组织和脂肪组织所占的体积最大。每个乳腺都位于覆盖胸大肌的筋膜上,筋膜位于两侧腋窝前线和胸骨周围线之间的III-VI肋骨水平。乳腺还被乳腺浅筋膜的前叶和后叶包围,共同形成腺体囊。浅筋膜附着在锁骨上,形成一条支撑韧带。结缔组织间隔(Cooper韧带)从后小叶延伸到乳腺深部,从前小叶延伸到皮肤。

乳腺由15-20个乳腺小叶组成,与乳头呈放射状分布,周围有疏松的结缔组织和脂肪组织。每个乳腺小叶都有自己的乳腺导管。在乳晕下区域,乳腺管扩张形成乳窦(安瓿)。在这些乳窦中,多个乳腺小叶的乳腺导管合并成较大的乳腺导管,这些乳腺导管独立排入乳头,在乳头表面形成单独的开口。直至安瓿的导管直径约为1毫米,而主导管的直径在至4.5毫米之间。导管的总长度从2厘米到4.5厘米不等。直径为1至2毫米的小叶由导管和肺泡组成,导管和肺泡的末端是一个共同的末端导管。这种结构被称为“末端导管小叶单元”。

由于不同女性的腺体组织和脂肪组织的比例各不相同,因此对于乳腺的放射学表现没有明确的严格标准。因此,对乳腺密度类型进行了几种分类:沃尔夫(Wolf)、BI-RADS、Tabar。表1列出了这些分类。因此,乳腺模型建模的目的就是研究人员选择的这些或其他分类。

在临床实践中,BI-RADS分类法被最广泛地用于描述乳腺的X射线密度。按类型划分的乳腺组织结构类型见图1。

数学模型和女性患者的诊断图像都可以用于模拟乳腺的解剖结构。在这些数据的基础上,有三种主要方法被用于制作物理拟人模型:

- 使用模塑技术;
- 单独打印不同的结构,然后组装成完整的模型;
- 打印整个模型。

乳腺三维仿真计算模型

仿真乳腺计算模型具有不同乳腺组织类型的X射线吸收系数值的解剖学精确容积分布。创建模型的方法可分为三种:

1) 数学建模方法。

基于数学模型的模型被设计成符合人体器官的某些物理或统计特性,例如X射线密度或某些特性的统计分布模式[6]。一些研究小组开发了基于模型的稳健虚拟乳腺模型,用于投影和断层成像[7-10]。图2展示了创建这类模型的方案。

2) 基于组织样本分析的方法。

这些模型再现了病理样本或超分辨率显微计算机断层扫描中观察到的精细乳腺组织结构[11, 12]。

3) 基于病人断层图像处理的方法。

这类模型由二维(乳房造影)或三维(CT或磁共振成像)图像创建[13, 14]。

表1. 乳腺结构类型分类

类型	特征
Wolf分类	
N1	乳腺主要由脂肪组织构成 (N=正常)；对应于罹患乳腺癌的低风险
P1	这种类型包括脂肪组织和线性密度 (扩张的导管)，占乳腺的比例不超过 25%；患乳腺癌的风险较低
P2	线状密度 (扩张的导管) 占乳腺的25%以上。它们主要位于外上象限，但也可能分布在整个乳腺 (P=可见导管)；对应于乳腺癌的高风险
Dy	致密乳腺 (Dy=发育不良)；相当于罹患乳腺癌的最高风险
Qdy	准发育不良；这类患者包括年轻女性，她们的乳腺结构致密，但由于脂肪浸润，结构呈海绵状。
BI-RADS分类	
a	以脂肪成分为主的乳腺，存在的纤维腺组织小于乳腺X线照片面积的25%
b	在乳腺X光照片上，纤维腺组织灶占25%至50%的面积
c	具有异质密度 (纤维腺组织) 的乳腺占乳腺X线照片面积的51%至75%
d	非常致密的乳腺，纤维腺组织的比例超过乳腺X线照片面积的75%
Tabar分类	
I	乳腺组织比例均衡，纤维组织略占优势
II	以脂肪组织为主
III	以脂肪组织为主，伴有乳晕后纤维组织
IV	乳腺组织主要表现为结节性封闭
V	纤维组织为主

乳腺数学模型

这类模型基于使用数学方法对乳腺结构元素进行建模。这类模型全面地表现了器官形状、导管系统、Cooper韧带、胸大肌、血管、皮肤、乳房造影形态和乳腺病理。为了创建三维解剖逼真的乳腺模型，K. Bliznakova等人[15]和P. R. Bakic等人[16-18]结合使用了构造实体几何和基于体素的技术。

宾夕法尼亚大学乳腺模型

2002年，宾夕法尼亚大学的一个研究小组开发了第一个乳腺仿真计算模型，通过对两个椭圆形区域的大规模组织元素建模来实现：主要是脂肪组织和主要是纤维腺组织[16, 17]。这些区域由现实分布的中尺度模型元素进行数学建模：外壳、小叶和建模的乳腺导管。导管网络模型是利用描述树结构二分法性质的分支矩阵实现的[18]。通过与导管造影数据的比较，确定了乳腺导管模型的有效性。此外，还建立了一个能可靠再现乳腺变形的压缩模型，这对于将宾夕法尼亚大学的模型应用于二维乳房造影和乳腺层析成像非常必要。该模型的进一步工作包括添加精细结构和实施一种算法，以快速生成体素大小在25-1000 μm^3 范围内的高分辨率仿真模型[19]。因此，该数字人体模型的改进版应运而生[12]。

所提出的算法基于一个简化的假设，即模型的每个体素包含一种类型的组织。这种简化导致投影图像在不同材料区域的边界附近出现伪影，特别是在皮肤-空气边界。为了克服这些限制，已

经提出了几种方法。其中一种方法是为较小尺寸的体素建模。然而，体素尺寸的减小增加了模型的生成时间，并对模拟模型的性能提出了更高的要求。另一种方法是考虑体素中不同组织的部分体积[20, 21]。每个体素中的线性X射线衰减系数是通过合并与不同组织所占体素子体积成比例的衰减系数来计算的。

帕特拉斯大学乳腺模型

与此同时，帕特雷大学的一个研究小组开发了一种乳腺仿真模型，该模型是解剖形状、导管系统、Cooper韧带、放射组织纹理和结节的复杂组合[15]。三维纹理模拟了脂肪、纤维和结缔组织以及其他未明确建模的组织类型。为了获得逼真的三维乳房造影纹理，采用了基于随机行走 (random walk) 的纹理算法[10]。Cooper韧带被模拟为一组椭圆形薄壳，随机出现在模型的选定位置。脂肪区由Cooper韧带所包围的体积建模。胸肌近似为一个锥形物体，而节点则以圆形、卵形、拉长形或不规则形物体建模。

美国食品和药物管理局乳腺模型

在上述发展的基础上，美国食品和药物管理局的一个研究小组提出了一种改进的开放源代码多模态数学模型乳腺，供科学界使用[21]。乳腺根据分析公式生成，然后进行体素离散化。在这种情况下，每个体素具有任意大小，由一种类型的组织组成。前表面添加了乳头和1毫米厚的皮肤层，后表面添加了支撑乳腺的肌肉层。

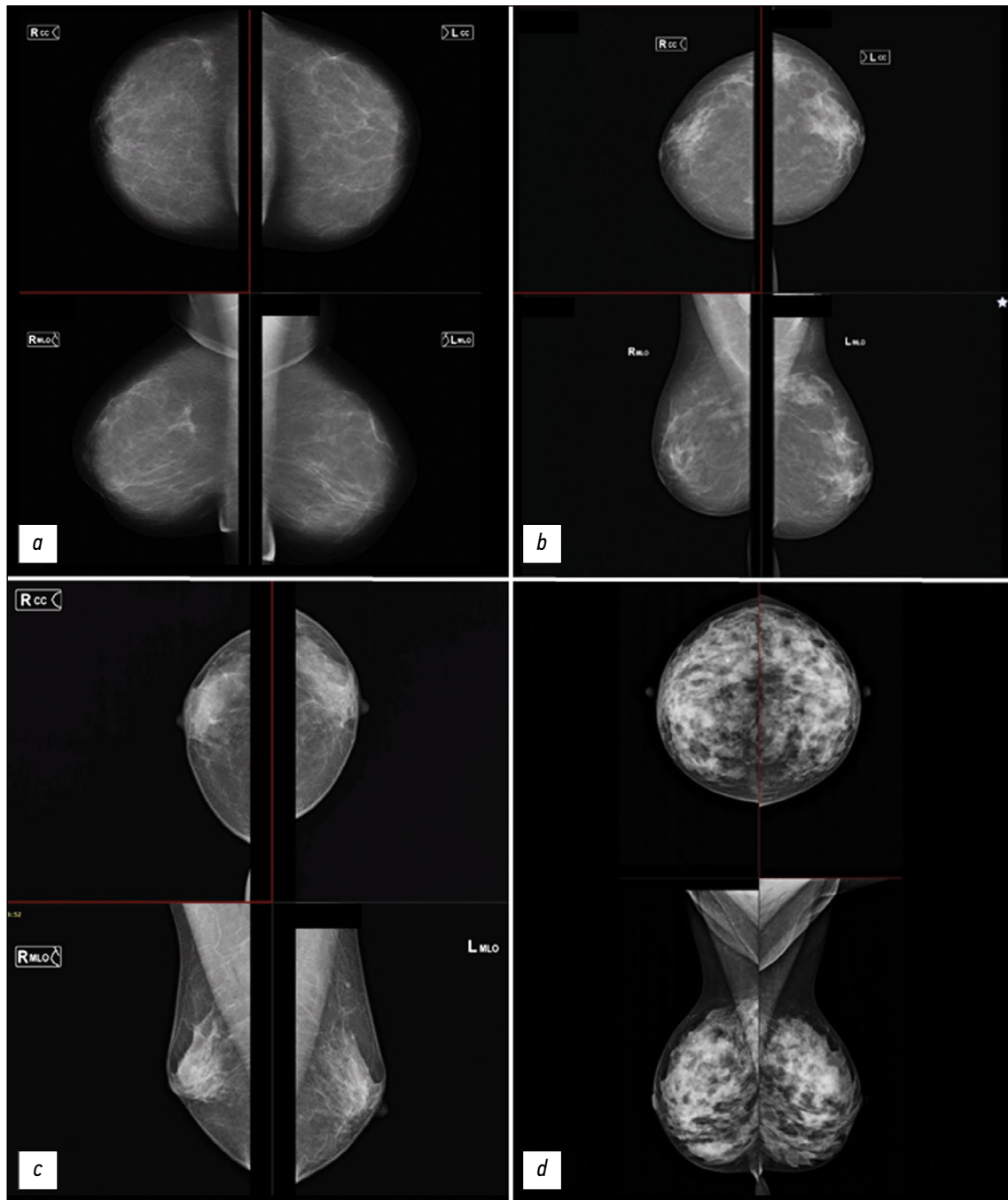


图1。根据BI-RADS 分类的乳腺组织密度类型。每张图像的上半部分是头尾投影，下半部分是内外侧投影。

在内表面，根据维诺分割法定义了腺体区。对于每个分割后的腺体区，使用随机分支算法从乳头开始生长导管树。每个导管树的末端分支都会添加末端小叶导管。最初，模型内部被定义为纯腺体组织。为了创建皮下脂肪层和小叶周围脂肪层以及一些脂肪结构，在腺体区域内随机插入脂肪切片。每个脂肪小叶周围都有韧带结构[22]。在生成模型的最后阶段，还要插入其他结构，如血管、胸肌和韧带。

OPTIMAM乳腺模型

与美国食品和药物管理局的发展同步，P. Elangovan等人[9]提出了生成准真实体素模型

的新方法，可模拟用于乳房造影和断层合成的压缩乳腺。仿真乳腺模型是通过生物仿生方法生成的，其特征和结构是从断层合成中获得的真实乳腺图像平面中提取的。这些特征和结构被用于合成乳腺的三维结构。建模过程首先是创建一个皮肤层环绕的高分辨率乳腺空白。根据从断层合成图像中提取的结构，该空白由对应于不同组织的体素填充。通过图像阈值处理，从断层扫描数据中获得整体三维形状。然后在乳腺轮廓的皮肤表面添加1.5毫米厚的“皮肤”层。内部体素被标记为脂肪或腺体组织。

然后，创建一个随机选择腺体组织片段的数据库，用于生成腺体组织的三维矩阵，并将其置于

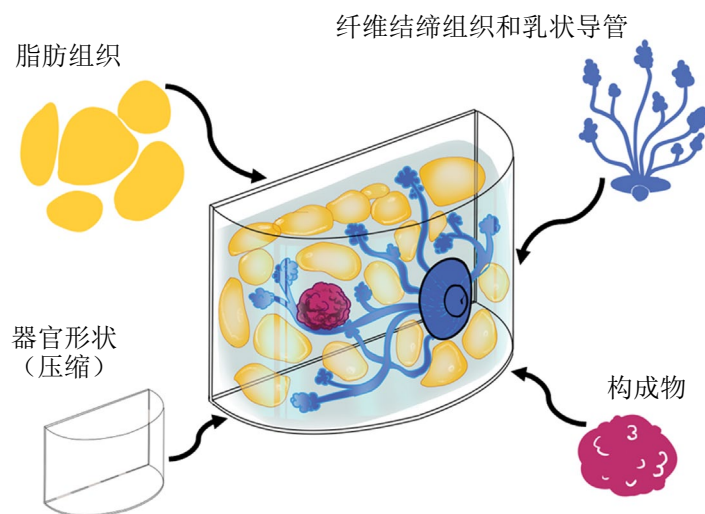


图2. 计算乳腺模型结构示意图。

乳腺脂肪组织中。血管和Cooper韧带被建模为患者断层扫描图像中存在的线性结构的扩展三维框架：血管网络直径为3 - 4毫米，Cooper韧带网络直径可达1 - 2毫米。

基于医疗数据的乳腺计算模型

多位学者[20, 23, 24]尝试在乳腺模型中创建更逼真的组织分布。有学者根据三块被压缩固定的乳腺的高分辨率分割计算机断层扫描数据（取自三名不同的老年妇女）创建了三个基于体素的乳腺模型[25]。这些分割后的乳腺模型能够更真实地表现腺体组织，并对乳房造影期间的平均乳腺剂量进行蒙特卡洛计算，以及对不同的成像技术进行建模。

专门的乳腺计算机断层扫描系统的出现推动了乳腺拟人计算模型的发展。这种模型由C. M. Li等人于2009年首次开发[14]。关键步骤是创建一种可用于处理乳腺计算机断层扫描切片和区分乳腺组织的技术。获得的模型乳房造影图像与乳腺组织的真实乳房造影图像相似。这种方法有一定的局限性，因为它不能可靠地对需要更高分辨率的小结构（Cooper韧带）进行分类。为了解决这个问题，作者建议用数学方法表达这些结构，并进一步将它们纳入计算的乳腺体积中。

虽然C. M. Li等人的方法保证了高度的逼真性，但它只代表了一种乳腺模型，无法涵盖广泛的解剖学变化。为了解决这个问题，C. M. Hsu等人[26, 27]开发了一种计算技术，可以创建大量计算机生成的拟人乳腺模型[14]。该技术基于渐变（一种视觉效果，给人一种将一个物体平滑转换成另一个物体的印象）和变形（数字图像处理过程中形状的明显扭曲），并从放射科医生的角度展示了生成逼真的拟人乳腺模型的能力。

为了加速基于计算机断层扫描数据的乳腺模型的开发，需要通过计算机断层扫描对乳腺进行精确的解剖学特征描述。在S. Y. Huang等人的研

究[28]提出并详细描述了乳腺的解剖特征：乳腺的形状、直径和长度，乳腺三个区域中腺体组织的比例（取决于患者的年龄和罩尺寸）。这项研究是在当时通过乳腺计算机断层扫描扫描获得的最大图像集（219张）上完成的。此外，杜克大学（Duke University）的研究小组还利用它们制作了224个虚拟乳腺模型[29, 30]。作者还开发了一个应用程序来模拟不同的乳腺压缩状态，从而可以使用模型进行多模态成像。

A. Sarno等人开发了88个具有逼真腺体组织分布的乳腺计算模型，用于估计乳腺中的剂量分布和成像数据。这些模型有助于开发改进型模型，以更准确地计算放射检查中腺体的平均辐射剂量[31]，并通过虚拟临床试验优化断层合成。

因此，计算模型的主要优势在于它们能够潜在地生成大量数据[21]，但这些模型是虚拟的，而不是物理的。研究的质量（in silico）不仅取决于虚拟模型的特性，还取决于模拟成像系统在表现物理图像模式时的准确性。例如，在断层扫描或乳腺计算机断层扫描中，扫描虚拟模型往往需要详细了解诊断系统的几何形状公司专有的重建算法。

物理仿真乳腺人体模型

在撰写本文时，3D打印技术是创建乳腺实体模型最流行的方法。三维打印技术允许选择不同的打印方法和材料，这些材料在密度、成分组成和放射性特性方面与人体组织相似。就乳腺而言，此类组织包括脂肪、腺体、肿瘤和皮肤。

1) 创建拟仿真物理模型乳腺的过程包括两个步骤：

2) 使用前几节讨论的方法之一创建乳腺的计算模型；

使用计算模型制作乳腺物理模型。

由于现有材料并不总是具备必要的放射特性，因此人们在开发新材料方面付出了巨大努

力[32 - 34]。K. Bliznakova等人的文章[35]中对用于制造拟人模型的材料进行了广泛综述，表2列出了用于制作乳腺模型的一些主要材料。

使用模塑技术制作的乳腺模型

CIRS BR3D乳房造影模体（CIRS公司，美国诺福克）由D形板连接而成，这些板连接成一个整体结构并形成一整体模型。每块板由两种组织等效材料组成，模拟脂肪组织和腺体组织，重量比为50/50。两种组织等效塑料混合后形成异质结构。通常情况下，会制作几块板，这些板可以按不同顺序重新排列，很容易产生不同但有限的底层组织变化。其中一块板含有微钙化物、纤维组织和肿瘤。该模型用于图像质量研究以及与断层合成和乳腺计算机断层扫描技术相关的研究。在乳房造影图像上生成的结构图像虽然边界不清晰，但看起来不如病人的图像逼真。例如，Cooper悬韧带等小结构无法用这种技术制作，因此不会出现在X光片上。在J. Sage等人最近进行的一项研究中[43]，研究人员发现[43]的最新研究表明，BR3D纹理背景具有高对比度，会在整个模型中产生高对比度伪影。此外，在断层合成图像中，放置插入物的环形结构的轮廓清晰可见，这会影影响测量和图像分析的结果。

M. Freed等人[44]开发了一种仿真的乳腺模型，用于放射学检查和磁共振成像。他们将蛋清与融化的精制猪油混合，然后将所得混合物放置在乳腺形状的罐子中。事实证明，该模型是量化二维和三维X射线技术图像质量的有用工具。不过，它无法模拟解剖结构，因为这些结构在模型

中看起来要比在病人体内大得多。此外，目前还没有成熟的技术来制作具有足够腺体组织含量的模型。

G. Ruvio等人[45]利用乳腺模具制作了用于X射线、磁共振和超声波成像的多模态乳腺模型。制作过程包括五个步骤，使用三种不同的乳腺模具：外部（重复乳腺的形状）、真皮和内部纤维腺。外部乳腺模具复制了根据患者磁共振成像数据得出的仰卧位人体乳腺的形状。制造皮肤元件的主要材料是聚乙烯醇冷冻凝胶。脂肪结构由水和蜂蜡的混合物表示，而纤维腺体、肿瘤和肌肉则由含有液体（水、甘油、苯扎氯铵）和干燥（琼脂、SiC、Al₂O₃）成分混合物的琼脂表示。目前存在的限制是由于模拟脂肪的材料不适合弹性变形而无法压缩模型。此外，这种模型存放时间不能超过一周，因为容易滋生细菌和变干。这导致肿瘤和纤维腺组织之间的对比度不足。尽管制作模仿三种模式重要成像参数的组织的工作非常复杂，但研究表明，参考属性和测量属性之间具有高度的相似性。在没有活体病人或尸体材料的情况下，这种模型可用于多模态交叉校准和培训。

集成球形元件的乳腺模型

这是下一小节所述方法的一个特例。由组织等效材料制成的各种尺寸的球形元件被浸入均匀的下层组织中[46 - 48]。这些模型被广泛用于乳房造影的图像质量评估和辐射剂量测量，以及双能乳房造影、对比增强双能乳房造影、断层扫描和计算机断层扫描等新乳房造影技术的扫描程序优化。鲁汶天主教

表2。用于制作乳腺X射线摄影研究乳腺模型的主要材料

人体组织	材料	密度, g/cm ³
脂肪组织	超高分子量高密度聚乙烯[36]	0.94
	含丁二烯和苯乙烯的丙烯腈塑料[32]	1.02
	聚乙烯PE-12[37]	N/A
	Formlabs Clear Resin透明感光树脂[38]	1.18
	QuickWater[33]	1.02
腺体组织	石蜡[32]	0.93
	聚乙烯醇(PVAL gel)[39]	1.19
	水[40]	1.00
	尼龙[32]	1.11
	Flex聚合物[32]	1.14
	TangoBlackPlus[33]	1.11
	VeroClear[33]	1.18
	VeroWhitePlus, TangoPlus 掺杂铜和水的聚乳酸[41]	N/A
	聚乙烯醇[42]	N/A
	感光聚合物Formlabs Grey resin[32]	1.175
肿瘤组织	聚对苯二甲酸乙二醇酯[42]	N/A

大学放射学系的一组专家开发了一种乳腺模型，该模型由两大部分组成：一个58毫米厚的丙烯酸半圆柱形容器（模拟压缩的乳腺）和等体积的六种不同直径的丙烯酸球体[49]。另外，球体之间的空间也可以填充水，这种材料的X射线特性与真实的乳腺组织非常相似。评估是在具有断层合成功能的乳房造影系统上进行的。虽然使用这些模型获得的图像模式与实际的乳腺图像并不相似，但这些模型的制作非常简单，可以轻松获取底层组织的不同变化。这个物理模型的顶部有气泡，因为将模型完全充满水会带来一些困难。可以使用计算模型来优化模型填充选项来改进给定的模型[50-52]。

K. Bliznakova等人[53-55]也介绍了类似的方法，即在用感光树脂或尼龙印制的半圆柱形容器中填充感光树脂球体，并使用石蜡或动物油脂作为填充物。这种方法的一种实现形式是小型乳腺人体模型，它的形状是一个半圆柱体，由Formlabs White resin感光聚合物制成。在这个物理模型中放置了27个半径从6毫米到13毫米不等的Formlabs Grey resin光聚合物球，然后加入动物脂肪。该模型已被用于研究乳腺的相位对比成像[54]，以及开发用于断层合成系统质量控制的合成观察者模型[56]。

用单独打印的元件组装乳腺模型

这种方法需要乳腺主要组织的数字模型：皮肤、腺体、脂肪组织以及各种肿瘤和微钙化物。这些独立的数字模型是根据特殊计算机程序中的数学计算[15, 57]或患者医学影像的分割[24]建立。每个建模的乳腺组织都保存在一个单独的文件中，并进一步准备用于3D打印。N. T. Dukov等人开发的人体模型就是采用这种方法的一个例子，该模型使用立体光刻技术打印外部形状、乳腺管网和肿瘤，使用ABS塑料长丝逐层沉积成型（FDM）打印脂肪区[37, 53]。使用这些打印材料的决定是基于广泛的实验研究[32, 34]。人体模型中充满了水，作者使用磨成细粉的蛋壳来模拟微钙化物。请注意，乳腺本身并不可视化。需要进一步研究能够模拟所有类型乳腺组织X射线特性的3D打印新材料。

2016年，创建了带有球形插入物的新版模型[6]。使用Formlabs Clear Resin材料在立体光刻3D打印机上打印了从乳腺切除术标本计算机断层扫描图像[22]中获得的人工分割脂肪乳腺切片模型。然后将它们放入一个装满水的48毫米厚的半圆柱形容器中，接着在Siemens Mammomat设备（SiemensHealthineers，德国）上进行乳房造影成像。结果，实验图像优于原始模型，但与患者的乳房造影图像相差太大。

对分室模型的进一步改进旨在提高与患者数据的相似度。这可以通过使用密度较低的印刷品来提高隔间的对比度，通过减小隔间的比例来使用较小的隔间，以及改进隔间的分割方法来实现。最近，维也纳大学的一个团队开发了球形模型的另一种变体，其中的模型包括由

VeroClear材料制成的球体，并使用石蜡油作为填充物[58]。

打印一体式乳腺模型 使用单一材料进行印刷

UPenn物理模型[59]是基于上一节[16-18]中描述的宾夕法尼亚大学的乳腺数学模型。这种制造技术包括将数字模型的体素初步分割为两部分：纤维腺组织和脂肪组织。前者使用PolyJet Eden500V打印机（Stratasys，美国），使用腺组织含量为50%的组织等效材料（FC-720光聚合物）制造。打印分层进行，以保留空隙，然后用等效的脂肪组织填充。切片打印的体素分辨率为60微米。然后将平板融合在一起，形成最终的仿真模型。对这一物理模型的乳房造影和断层扫描图像进行的初步实验评估表明，它具有用于二维和三维X射线乳腺成像系统的定性和定量性能评估的潜力。利用该模型获得的乳房造影图像在视觉上与临床图像相似。这种技术的一些局限性与结构边界不清晰、存在残留气泡（在射线照片上可见）、制造时间长和生产成本高有关。

J. G. Mainprize等人[40, 60]采用类似的方法创建了一个双组分全尺寸乳腺物理模型。基于体素的数字模型[61]分为四个板块，以适应不同高度的插入物。每个板块都切除了一个纤维腺体部分，只留下脂肪部分。由此产生的脂肪层是用聚酰胺-12制成的100微米选择性激光烧结打印机打印出来的。对该模型的研究表明，其与临床全功能数字乳房造影上获得的过量熵参数数据高度相似。

N. D. Prionas等人[62]以特定女性患者的乳腺计算机断层扫描图像为基础，提出了双腔仿真乳腺模型。腺体部分由水构成，脂肪部分由聚乙烯构成。首先在专用乳腺计算机断层扫描上获取三维图像，然后进行噪声消除和脂肪和腺体组织分割。制造过程与上述过程不同，因为模型是在带有数控系统的水刀机上制造的。使用水刀从1.59毫米厚的超高分子量聚乙烯薄片上制造出一叠乳腺片段，工具路径的中心线沿着组织结构的边缘确定。在乳腺模体周围用热塑性塑料模制了一个外容器，其厚度与皮肤厚度相近。容器中装入一叠乳腺片段，并注满水，使代表腺组织区的模型中的空气空间充满水。

该模型的大块腺体组织切面与患者原始图像完全一致。该模型的优势在于其模块化设计，可以在腺体组织的任何部分插入其他物体。主要的局限性与所使用的技术和材料有关：聚乙烯块的厚度以及制造的乳腺区段之间的间隙导致模型比患者的原始乳腺长2.6厘米。材料特性限制了该模型在不对乳腺进行压缩的X射线技术中的应用。其他一些小问题与腺体组织中的气泡有关，这些气泡可以在模型组装过程中通过更复杂的脱气技术去除。另一个小问题来自水研磨切割过程，这也可能导致外部脂肪轮廓变小，腺体组织轮廓变宽。

患者的二维乳房造影图像是两个研究小组[63, 64]于2018年和2019年提出并实施的乳腺物理仿真模型打印方法的关键信息来源。A. Bada等人[63]基于二维乳房造影图像开发了一种易于复制的技术来制作拟人乳腺模型。使用Objet260 Connex3 喷墨打印机 (Stratasys, 美国) 和VeroMagenta 和 VeroCyan打印材料制造乳腺物体。在一项广泛的实验研究中, 使用了三种不同技术的打印机: 立体光刻、FDM造型和喷墨打印[65], 这充分证明了选择这种打印技术的正确性。

这种方法的关键要素是Python编程语言中的mammoreplicator脚本, 它可根据每个图像像素的灰度以及 乳腺组织和3D打印材料对X射线吸收的差异计算打印材料的厚度。图像的每个像素都由脚本转换为相应高度的列。

该模型在10小时内打印完成, 质量为750克。目前, 该模型已通过验证, 能够正确再现乳房造影中乳腺的放射学特性。对原始模型和模型乳房造影的相似性研究表明, 解剖学特征的再现准确度很高。主要的局限性与获得的模型的分辨率有关。虽然患者乳房造影的初始分辨率为100微米, 但3D打印机无法准确再现小于300微米的临床乳房造影细节。作者建议使用该技术创建具有代表性的患者模型集, 用于评估乳腺解剖变异性对诊断系统可靠性的影响。

在S. Schopphoven等人的研究中[64], 使用了压缩至32毫米的乳腺乳房造影成像。关键任务是为不同的印刷材料 (聚丙烯) 厚度确定原始图像的像素强度, 以实现临床图像范围的多样性。这是通过在乳房造影机器上扫描不同厚度 (最厚40毫米) 的印刷板来实现的。通过打印材料的高度差来模拟临床图像像素位置上的相应衰减, 从而在模型上形成类似浮雕的结构。

模型的打印时间约为11小时, 消耗了791克RGD450材料和31克辅助材料。所描述的方法可以创建仿真的乳房造影模型, 逼真地模拟乳腺的解剖结构和密度特征, 可用于各种质量控制和系统优化任务, 也可用于教育和科研目的。目前存在的主要限制是与原始临床图像相比, 在描绘小细节时分辨率略有降低。这是由于选用的打印机和材料组合 (PolyJet打印机与聚丙烯打印材料组合) 将输出结构的尺寸限制在约200微米。这些结构被放置在模型的顶部, 因此比患者乳腺中的结构高出探测器。由于几何放大作用, 这可能会导致密度较高的乳腺图像变得锐利。

该模型中微钙酸盐积聚的建模是使用直径为4毫米的3D打印底板、可移动插入物和碎蛋壳进行的[38]。底板和插入物是使用Objet30 Pro PolyJet 3D打印机和VeroClear RGD810材料 (美国Stratasys公司) 打印的。底板包括三个直径为60毫米的圆形空腔, 分别放置了编号为“1”至“3”的环。第一个环, 即“病变环”, 包含三个直径为10毫米的圆形空腔, 并配有相应的盖子, 其中放置了建模的微钙化物。另外两个环是

实体模型, 不包含任何结构。所有三个环的大小相同, 这确保了它们之间的互换性, 并可改变病灶相对于拟人模型的位置。使用不同数量和大小的蛋壳来模拟不同的微钙化物群。

这种方法的优势在于模块化设计, 它允许根据使用目的简单和低成本地集成具有不同损坏的附加板和环。使用这种技术制作的模型是为二维磁共振成像应用而设计的。对于三维乳腺成像而言, 物理模型必须能够模拟不同乳腺组织在三维空间的分布。这可以通过下面讨论的方法之一来实现。

2018年, N. Okkalidis等人[66]提出了一种新技术, 即通过改变均质模板的填充密度, 利用 FDM建模技术直接从患者计算机断层扫描数据同步打印乳腺模型。该模板用于精确模拟建模三维物体的内部结构。物体中最厚的部分是以100%的最大填充密度制作的, 而较柔软轻便的织物则以较低的密度印刷。这样就能以逼真的放射学精确度创建不同类型的组织。该方法的基础是读取每个体素的Hounsfield单位值, 并据此调整聚乳酸丝的挤出速度, 以获得所需的挤出丝量。该方法被直接用于根据患者的计算机断层扫描数据打印仿真乳腺模型[67]。在传统计算机断层扫描扫描仪上对该模型进行的首次评估显示, 患者的原始计算机断层扫描切片与模型之间具有视觉相似性, 这促使研究小组开发出一种用于计算机断层扫描研究的专用模型, 特别是未来用于精确计算机断层扫描剂量测定的实验装置。主要的局限性在于打印时间较长 (数天), 以及研究中使用的FDM建模技术导致打印图案的可见度较低。

使用两种或两种以上材料进行印刷

为了创建理想的仿真乳腺模型, 最好使用不同的打印材料。2015年, N. Kiarashi等人[68]朝着实现这一目标迈出了一大步, 他们通过并行使用两种材料[26, 69]进行3D打印, 成功制作出了仿真的压缩乳腺模型。他们使用Objet500 Connex 三维打印机打印了两个仿真的乳腺模型。第一个模型名为Doublet, 使用两种材料同时打印, 分别模拟腺体和脂肪组织。TangoGray和VeroWhite材料用于打印纤维腺体部分。研究了黄油和猪油以1:1的比例混合、蜂蜡、树脂和橄榄油作为填充材料, 以接近脂肪组织的X射线密度。使用不同的填充技术多次重复了树脂方法, 但总是会产生一些不必要的气泡。

在二维和三维图像中, 物理模型具有逼真的乳腺解剖放射学外观。物理模型的乳房造影描述与真实的人体乳房造影相符[70, 71]。模型的缺点是由于缺乏合适的打印材料, 动态范围和对比度有限。随着新材料的出现, 这一问题将得到解决。尽管在对比度方面存在限制, 但Doublet模型的主要优点是一体化设计, 只需采用一种方法就能制作出一个模体 (整体或部分)。

A. H. Rossmann等人的研究[72]进一步发展了上述方法, 打印出仿真乳腺模型, 模拟患者的

解剖结构，以评估临床乳房造影和乳腺数字断层合成的有效性。他们创建了一个具有拟人区域的模块化模型，以改善病灶和钙化物的检测，并创建了一个同质区域来评估标准质量控制指标。VeroPureWhite材料和掺有钨的特殊Jf Flexible树脂用于打印纤维腺组织，而TangoPlus材料和不含掺杂成分的第三方Jf Flexible树脂则用于成像低密度脂肪组织。在结构中可以添加地层、碘化夹杂物和钙化物。该模型目前的局限之一是无法实现低于36%的乳腺BI-RADS放射密度。放射密度决定图像的灵敏度：密度越高，乳房造影的灵敏度越低。目前正在努力实现更低的密度。

2019年，来自拿坡里的一个研究小组[73]首次使用FDM3D打印机制造了未压缩和压缩乳腺的物理模型，模拟了真实乳腺组织的形状、解剖学和放射学特性。基于乳腺计算机断层扫描数据的数字模型和三种不同的打印材料被用来制作仿真乳腺实体模型。聚醋酸乙烯用于打印皮肤，ABS塑料和尼龙分别用于打印脂肪组织和腺体组织。皮肤是单独打印的，因为乳腺计算模型由三种材料制成，而现有的Ultimaker3 FDM打印机（Ultimaker，荷兰）最多只能用两种材料打印物体。模型采用100%密度填充，以最大限度地减少气隙。内部乳腺区域既可以打印成10毫米厚的切片，也可以打印成单块双组分材料。此外，作者还在打印切片中开发了一个区域，用于放置剂量测定用的TLD芯片，以及用于放置打印病灶的特殊孔[73, 74]。

纸质乳腺拟人模型

使用办公打印纸和传统喷墨式打印机制作乳腺人体模型是一种经济实惠的方法[75]。一些不透射线物质，如碘化钾、氧化钛、不透射线物质可用作油墨助剂。还对羊皮纸进行了研究，发现其X射线密度与脂肪组织相似。根据C. G. Graff等人[21]提出的数字模型，使用含有33%或25%碘海醇体积的羊皮纸和X射线对比油墨的喷墨切片，制作了一个物理模型。这种制作仿真模型的方法的优点是成本低，因为在制作过程中使用了市售的喷墨式打印机、廉价的油墨助剂和一些廉价的附加材料。本研究使用的喷墨打印机是市售的桌面喷墨式打印机Epson Workforce 630（Epson，日本）。用的是可重复使用的墨盒，而不是原厂墨盒。由于打印机有多个彩色墨盒，因此可以打印不同颜色的其他“织物”。例如，要打印皮肤，可以确定适当浓度的碘油墨，并将其放入单独的墨盒中。然后可以在皮肤和腺体图像组织上涂抹不同的颜色，并进行相应的打印。

总之，3D打印技术是一种经过充分研究的技术，可用于制造X射线成像中使用的仿真乳腺模型[68, 72]。3D打印的主要优势在于它允许设计和打印复杂的结构。然而，3D打印工艺的某些特点限制了其多功能性和可行性[41, 76, 77]。虽然3D打印可以用各种塑料和硅树脂制造产品，

但并非所有塑料和硅树脂都适合3D打印所需的温度条件。此外，3D打印机的打印室较小，这限制了产品的尺寸。从实用角度来看，3D打印是一个昂贵而缓慢的过程，因此不适合大批量生产。速度慢的原因在于，使用3D打印技术制作拟人化模型所需的时间取决于设计的复杂程度（模型结构中需要包含的有机组织和元素的数量，以及所需的尺寸）。此外，还经常需要对3D打印体模进行后续处理，以去除结构中的辅助材料，并对表面进行光顺处理，以实现所需的精加工。这可能包括水研磨处理、暴露于化学化合物和气热干燥。这些方法中的每一种都有可能损坏模型或将不需要的颗粒带入模型中，从而影响X射线成像结果。

创建物理模型的另一种方法是逐层创建模型。每一层代表一个平面截面。在这种方法中，模型创建的复杂性被降低到二维层的处理。这种方法由C. Theodorakou等人首次提出[78]。在上述研究中，每个人体模型层由基底和使用标准喷墨打印机喷涂在基底上的对比材料（染料）组成。此后，一些研究小组发展了这一概念，并报告了成功的实施案例[79, 80]。逐层制作模型的过程虽然可以通过在二维层上添加染料来详细形成X射线密度特性，但也有一些固有的局限性。这些限制主要是由于对使用对比材料（染料）的依赖。除了难以优化染料的化学成分外，对比材料通常处于液态，而基底处于固态。将液态对比材料涂抹在固态基底上，往往会导致染料渗入基底或在基底上扩散，从而难以控制对比材料的定位。此外，这种方法通常需要在单个基底上涂抹多层染料，从而导致多个干燥步骤，对生产时间造成负面影响。最后，喷墨打印机组件通常无法承受多次染料喷涂。喷墨打印机使用小喷嘴输送墨水。一些造影剂材料，如X射线成像中常用的碘基化合物，经常会导致喷嘴堵塞，这需要花费大量的时间和人力进行维护，以消除制造过程中的故障。

商用人体模型简要概述

由Erlor Zimmer开发、GTSimulators公司销售的乳腺X射线和断层扫描乳腺模型

这种商用模型的制作过程分为两个阶段。首先，根据C. G. Graff[21]的方法创建乳腺的计算模型。乳腺表面是通过创建一个正半球形的外壳形成的，外壳上叠加了一层皮肤和一个乳头。外壳的形状由两个参数决定：决定乳腺总体积的参数和校正表面曲率的参数。利用Voronoi分割法，将外壳内部随机分为脂肪和腺体两部分，每个腺体部分都包含一个带有末端小叶单元的导管网络。然后，用额外的乳腺元素（如Cooper韧带、胸肌和血管）填充体积。此外，还模拟了恶性肿瘤[81]，并随后将其引入模型。

为了对乳腺进行压缩，其体积被转换成一个四维矩阵，该矩阵的每个元素都被赋予了弹性属性，这些属性由位于元素中心的腺体或脂肪

组织体素定义。然后使用线性弹性有限元建模生成矩阵，并将乳腺沿头颈方向压缩至30毫米厚度。不过，创建具有任何乳腺厚度的模型并不受限制。由于体模模型基于解析表达式，体素的压缩厚度和尺寸是任意的；在本研究中，乳腺模型离散化的各向同性体素大小为70 μm ，相当于羊皮纸的厚度。根据探测器元件的尺寸，在给定的体素尺寸下可能会出现与图像离散化相关的不良影响。

第二阶段是通过喷墨打印制作实物模型。打印机是一台市售的桌面喷墨打印机（Epson Workforce 630）。打印分辨率设置为363dpi，以确保点的大小为70微米，并与数字模型的体素大小（70微米）相匹配。在此过程中，专用油墨被涂抹在作为背景脂肪组织的纸张上，以形成类似腺体组织的密度特征。将传统颜料墨水（InkThrift, Vermont PhotoInkjet, East Topsham Village, VT）与350毫克/毫升的碘海醇（Omnipaque, GE Healthcare, 美国）混合合成墨水。其中一种溶液含有67%的墨水和33%的碘海醇，另一种溶液含有75%的墨水和25%的碘海醇。为了对齐板材，制作了一个专门的打孔器，在靶标上打孔，然后将薄片放在连接到专门支撑板的架子上滑动，以确保薄片放置后保持静止。印刷好的纸张堆放在底板上后，一个带有柱孔的大型专用压缩浆被放置在纸堆顶部，以固定纸张并确保均匀压缩。

为了展示模型的功能，在制作完整堆切片后，在模型中加入了尺寸约为5毫米的三维病灶和含有微钙化物的簇。首先虚拟引入三维病灶，然后重新打印选定的病灶延伸切片，并在适当位置将其替换为无病灶的切片，从而将其放入物理模型中。微钙钛矿是通过压碎蛋壳并将其放置在物理模型乳腺上不同腺体密度的位置来建模的。每个簇的元素数量从11个到大于30个不等。簇的直径从3.5毫米到8毫米不等。

所使用的材料在X射线密度方面与脂肪组织和腺体组织相似，制造过程精确、可重复，可用于乳腺的二维和三维可视化。此外，这种模型并不局限于单一的乳腺模型，任何虚拟模型一旦体素化后，都可以用这种独特的方法打印出来。

该模型经过了验证过程[75]，并被用于卷积神经网络在传统和双能量全格式数字乳房造影中良性和恶性钙化物鉴别诊断潜力的研究[84]。

BR3D Breast Imaging Phantom

该模型在上文“使用模塑技术制作的乳腺模型”中有所描述，如图3所示。

该模型已在多项研究中得到验证和使用：

- 基于迭代重建模型的乳腺数字断层合成图像优化研究[83]。使用总变异正则化器实现的乳腺数字断层合成图像的新图像重建算法在BR3乳腺成像模型MODEL 020上进行了验证。结果证实该算法能够准确成像微钙化物和乳腺肿块。

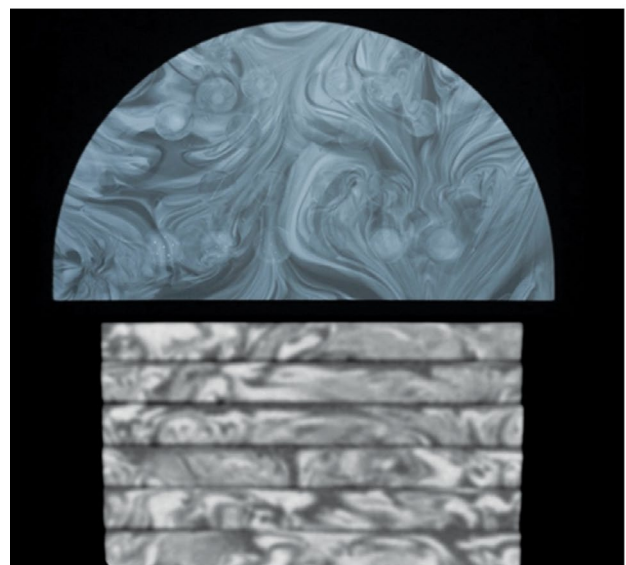


图3. BR3D Breast Imaging Phantom[82]。

- 评估GPU对基于模型的乳腺数字断层合成迭代法的加速[84]。研究表明，在三块不同的图形处理器板上实施并行处理可快速实现乳腺数字断层合成图像的迭代重建。
- 评估生成对抗网络在乳腺数字断层合成中提高图像质量和减少辐射剂量的作用[85]。使用条件生成对抗网络[cGAN (pix2pix)]进行重建预处理后，乳腺数字断层合成技术在低剂量条件下的图像质量得到了改善。

其他乳腺人体模型

市场上有一些商用乳腺模拟，但没有研究使用数据。这些模型包括以下型号：

- CIRS 011A型是一个组织等效拟人模型，用于测试各类乳房造影系统的性能。模型中嵌入了钙化组织、导管和肿瘤模型作为测试对象。测试对象的大小各不相同，因此可以在不同的复杂程度上对系统进行检查。树脂材料模拟不同乳腺组织的光子衰减系数。模拟

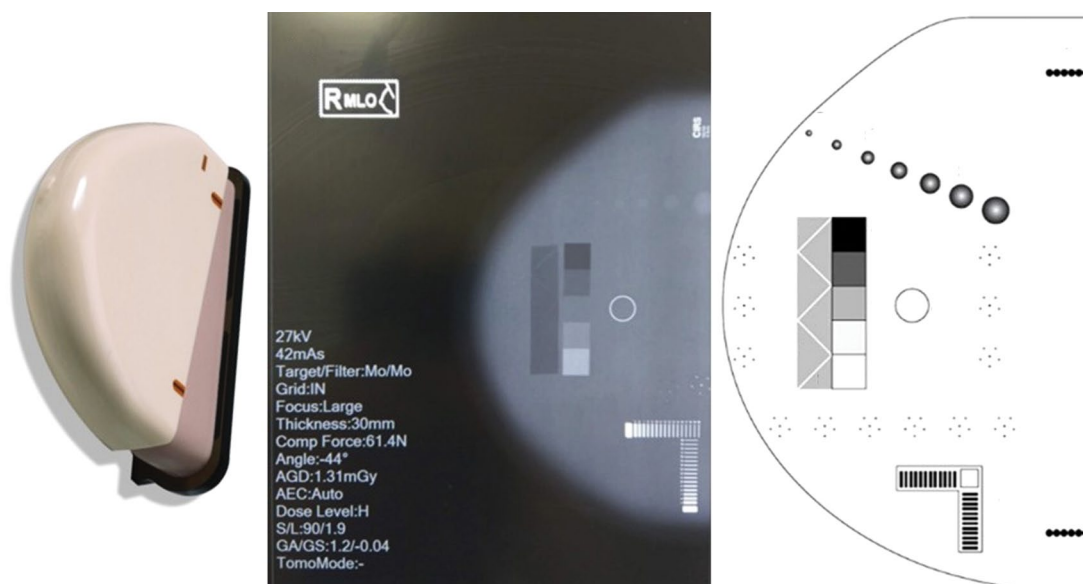


图4。制造商CIRS生产的011A型。

组织的平均元素组成基于脂肪和腺体组织的单个元素组成。该模型已用于多项旨在提高诊断方法准确性的研究[86 - 88]。该模型如图4所示。

- True Phantom Solutions公司（加拿大）生产的BT-A01是根据典型的解剖学特征精心制作符合真人大小的女性半躯干的图像。它可用于乳房造影、CT和磁共振成像。目标受众是医务工作者和学生。
- Complex Breast Phantom SynAtomy 160650由SynDaver（美国）制造，是一个仿真乳腺模型，专为培训学生和医务人员而设计。模式：超声波、弹性成像、乳房造影。

结论

本文简要概述了用于X射线成像的仿真乳腺模型的开发和应用历史。制作此类模型的不同方法既有优点也有局限性。根据具体的医学成像任务，可能会选择其中一种或另一种方法。计算拟人模型具有解剖保真度，建模相对容易，而物理拟人模型则难以制作。现有技术成本高，劳动强度大，使用的材料范围有限。尽管在这一领域已做了大量工作，但仍需要找到具有适合不同类型乳腺组织的X射线吸收系数的新材料。此外，还需要开发和实施低成本制造技术。这将改进并加快用于X射线成像的仿真乳腺模型的制造。

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leonov D., Venidiktova D., Costa-Júnior J.F.S., et al. Development of an anatomical breast phantom from polyvinyl chloride plastisol with lesions of various shape, elasticity and

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was prepared by a group of authors as a part of the research and development effort titled “Scientific rationale for development and use of tissue-equivalent materials to design test objects for radiology” (USIS No.: № 123092000013-3) in accordance with the Order No. 1196 dated December 21, 2022 “On approval of state assignments funded by means of allocations from the budget of the city of Moscow to the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Health Care Department, for 2023 and the planned period of 2024 and 2025” issued by the Moscow Health Care Department.

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

Authors' contribution. 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. Yuriy A. Vasilev — conception and design of the study, data analysis, approval of the final version of the article; Olga V. Omelyanskaya — conception and design of the study, editing, approval of the final version of the article; Anastasia A. Nasibullina — text writing, data collection and processing, data analysis; Denis V. Leonov — data collection and processing, data analysis, editing; Julia V. Bulgakova — text writing, data analysis; Dina A. Akhmedzyanova — text writing, data collection and processing, literature review; Yuliya F. Shumskaya — text writing, data collection and processing, literature review; Roman V. Reshetnikov — conception and design of the study, literature review, editing, approval of the final version of the article.

echogenicity for teaching ultrasound examination // International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. 2023. doi: 10.1007/s11548-023-02911-4

2. Nuzov N.B., Bhusal B., Henry K.R., et al. True location of deep brain stimulation electrodes differs from what is seen on postoperative magnetic resonance images: An anthropomorphic phantom study // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2022. P. 1863–1866. doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871619
3. Cannella R., Shahait M., Furlan A.A., et al. Efficacy of single-source rapid kV-switching dual-energy CT for characterization of non-uric acid renal stones: a prospective ex vivo study using anthropomorphic phantom // Abdominal Radiology. 2020. Vol. 45, N 4. P. 1092–1099. doi: 10.1007/s00261-019-02164-3
4. Kramer R., Zankl M., Williams G., Drexler G., et al. The calculation of dose from external photon exposures using reference human phantoms and Monte Carlo methods. 1982.
5. Васильев Ю.А., Тывов И.А., Владимировский А.В., и др. Двойной просмотр результатов маммографии с применением технологий искусственного интеллекта: новая модель организации массовых профилактических исследований // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 2. С. 93–104. doi: 10.17816/DD3214236.
6. Cockmartin L., Bosmans H., Marshall N.W. Comparative power law analysis of structured breast phantom and patient images in digital mammography and breast tomosynthesis // Med Phys. 2013. Vol. 40, № 8. P. 81920.
7. Ma A.K.W., Gunn S., Darambara D.G. Introducing DeBRA: a detailed breast model for radiological studies // Physics in medicine and biology. 2009. Vol. 54, N 14. P. 4533–4545. doi: 10.1088/0031-9155/54/14/010
8. Chen B., Shorey J., Saunders R.S., et al. An Anthropomorphic Breast Model for Breast Imaging Simulation and Optimization // Academic radiology. 2011. Vol. 18, N 5. P. 536–546. doi: 10.1016/j.acra.2010.11.009
9. Elangovan P., Mackenzie A., Dance D.R., et al. Design and validation of realistic breast models for use in multiple alternative forced choice virtual clinical trials // Physics in medicine and biology. 2017. Vol. 62, N 7. P. 2778–2794. doi: 10.1088/1361-6560/aa622c
10. Bliznakova K., Suryanarayanan S., Karellas A., Pallikarakis N. Evaluation of an improved algorithm for producing realistic 3D breast software phantoms: Application for mammography // Medical Physics. 2010. Vol. 37, N 11. P. 5604–5617. doi: 10.1118/1.3491812
11. O'Connor J.M., Das M., Dider C., Mahd M., Glick S.J. Generation of voxelized breast phantoms from surgical mastectomy specimens // Medical Physics. 2013. Vol. 40, N 4. doi: 10.1118/1.4795758
12. Lau B.A., Reiser I., Nishikawa R.M. A statistically defined anthropomorphic software breast phantom // Medical Physics. 2012. Vol. 39, N 6. P. 3375–3385. doi: 10.1118/1.4718576
13. Sarno A., Mettievier G., di Franco F., et al. Dataset of patient-derived digital breast phantoms for in silico studies in breast computed tomography, digital breast tomosynthesis, and digital mammography // Medical Physics. 2021. Vol. 48, N 5. P. 2682–2693. doi: 10.1002/mp.14826
14. Li C.M., Segars W.P., Tourassi G.D., Boone J.M., Dobbins J.T. Methodology for generating a 3D computerized breast phantom from empirical data // Medical Physics. 2009. Vol. 36, N 7. P. 3122–3131. doi: 10.1118/1.3140588
15. Bliznakova K., Bliznakov Z., Bravou V., Kolitsi Z., Pallikarakis N. A three-dimensional breast software phantom for mammography simulation // Physics in medicine and biology. 2003. Vol. 48, N 22. P. 3699–3719. doi: 10.1088/0031-9155/48/22/006
16. Bakic P.R., Albert M., Brzakovic D., Maidment A.D. Mammogram synthesis using a 3D simulation. I. Breast tissue model and image acquisition simulation // Medical Physics. 2002. Vol. 29, N 9. P. 2131–2139. doi: 10.1118/1.1501143
17. Bakic P.R., Albert M., Brzakovic D., Maidment A.D. Mammogram synthesis using a 3D simulation. II. Evaluation of synthetic mammogram texture // Medical Physics. 2002. Vol. 29, N 9. P. 2140–2151. doi: 10.1118/1.1501144
18. Bakic P.R., Albert M., Brzakovic D., Maidment A.D. Mammogram synthesis using a three-dimensional simulation. III. Modeling and evaluation of the breast ductal network // Medical Physics. 2003. Vol. 30, N 7. P. 1914–1925. doi: 10.1118/1.1586453
19. Pokrajac D.D., Maidment A.D.A., Bakic P.R. Optimized generation of high resolution breast anthropomorphic software phantoms // Medical Physics. 2012. Vol. 39, N 4. P. 2290–2302. doi: 10.1118/1.3697523
20. Chen F., Pokrajac D., Shi X., et al. Partial volume simulation in software breast phantoms // Medical Imaging 2012: Physics of Medical Imaging. 2012. doi: 10.1117/12.912242
21. Graff C.G. A new, open-source, multi-modality digital breast phantom // Proceedings of the SPIE. 2016. Vol. 9783. doi: 10.1117/12.2216312
22. Ikejimba L.C., Salad J., Graff C.G., et al. A four-alternative forced choice (4AFC) methodology for evaluating microcalcification detection in clinical full-field digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT) systems using an inkjet-printed anthropomorphic phantom // Medical Physics. 2019. Vol. 46, N 9. P. 3883–3892. doi: 10.1002/mp.13629
23. Imran A.-A.-Z., Bakic P.R., Pokrajac D.D. Spatial distribution of adipose compartments size, shape and orientation in a CT breast image of a mastectomy specimen // 2015 IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium (SPMB). 2015. P. 1–2. doi: 10.1109/SPMB.2015.7405460
24. Imran A.-A.-Z., Pokrajac D.D., Maidment A.D.A., Bakic P.R. Estimation of adipose compartment volumes in CT images of a mastectomy specimen // Proceedings of the SPIE. 2016. Vol. 9783. doi: 10.1117/12.2217175
25. Hoeschen C., Fill U., Zankl M., et al. A high-resolution voxel phantom of the breast for dose calculations in mammography // Radiation protection dosimetry. 2005. Vol. 114, N 1–3. P. 406–409. doi: 10.1093/rpd/nch558
26. Hsu C.M., Palmeri M.L., Segars W.P., Veress A.I., Dobbins J.T. An analysis of the mechanical parameters used for finite element compression of a high-resolution 3D breast phantom // Medical Physics. 2011. Vol. 38, N 10. P. 5756–5770. doi: 10.1118/1.3637500
27. Hsu C.M.L., Palmeri M.L., Segars W.P., Veress A.I., Dobbins J.T. Generation of a suite of 3D computer-generated breast phantoms from a limited set of human subject data // Medical Physics. 2013. Vol. 40, N 4. doi: 10.1118/1.4794924
28. Huang S.Y., Boone J.M., Yang K., et al. The characterization of breast anatomical metrics using dedicated breast CT // Medical Physics. 2011. Vol. 38, N 4. P. 2180–2191. doi: 10.1118/1.3567147
29. Segars W.P., Veress A.I., Wells J.R., et al. Population of 100 realistic, patient-based computerized breast phantoms for multi-modality imaging research // Proceedings of the SPIE. 2014. Vol. 9033. doi: 10.1117/12.2043868
30. Erickson D.W., Wells J.R., Sturgeon G.M., et al. Population of 224 realistic human subject-based computational breast phantoms // Medical Physics. 2015. Vol. 43, N 1. P. 23–32. doi: 10.1118/1.4937597

31. Sarno A., Mettievier G., Di Lillo F., et al. Homogeneous vs. patient specific breast models for Monte Carlo evaluation of mean glandular dose in mammography // *Physica Medica*. 2018. Vol. 51. P. 56–63. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.04.392
32. Ivanov D., Bliznakova K., Buliev I., et al. Suitability of low density materials for 3D printing of physical breast phantoms // *Physics in medicine and biology*. 2018. Vol. 63, N 17. doi: 10.1088/1361-6560/aad315
33. Santos J.C., Almeida C.D., Iwahara A., Peixoto J.E. Characterization and applicability of low-density materials for making 3D physical anthropomorphic breast phantoms // *Radiation Physics and Chemistry*. 2019. Vol. 164. doi: 10.1016/j.radphyschem.2019.108361
34. Esposito G., Mettievier G., Bliznakova K., et al. Investigation of the refractive index decrement of 3D printing materials for manufacturing breast phantoms for phase contrast imaging // *Physics in medicine and biology*. 2019. Vol. 64, N 7. doi: 10.1088/1361-6560/ab0670
35. Bliznakova K., Buliev I., Bliznakov Z. Anthropomorphic Phantoms in Image Quality and Patient Dose Optimization. Philadelphia : IOP Publishing, 2018. doi: 10.1088/2053-2563/aae197
36. Hernandez A.M., Seibert J.A., Nosratieh A., Boone J.M. Generation and analysis of clinically relevant breast imaging x-ray spectra // *Medical Physics*. 2017. Vol. 44, N 6. P. 2148–2160. doi: 10.1002/mp.12222
37. Dukov N.T., Feradov F.N., Gospodinova G.D., Bliznakova K.S. An Approach for Printing Tissue-mimicking Abnormalities Dedicated to Applications in Breast Imaging // 2019 IEEE XXVIII International Scientific Conference Electronics (ET). 2019. P. 1–4. doi: 10.1109/ET.2019.8878587
38. Mäder U., Martin F., Karin B., Stephan S. Concept to extend anthropomorphic breast phantoms for 2D digital mammography with movable lesions at variable reproducible positions // 15th International Workshop on Breast Imaging (IWBI2020). 2020. doi: 10.1117/12.2560619
39. Okoh F.O., Kabir N.A., Mohd F.M.Y., Siti N.A.A. Measurement of mass attenuation coefficient of polyvinyl alcohol (PVAL) as breast tissue equivalent material in the photon energy range of 16.61–25.26 keV // *Journal of Physics: Conference Series*. 2020. Vol. 1535, N 1. doi: 10.1088/1742-6596/1535/1/012051
40. Mainprize J.G., Mawdsley G.E., Carton A.-K., et al. Full-size anthropomorphic phantom for 2D and 3D breast x-ray imaging // *Proceedings of the SPIE*. 2020. Vol. 11513. P. 17. doi: 10.1117/12.2560358
41. Filippou V., Tsoumpas C. Recent advances on the development of phantoms using 3D printing for imaging with CT, MRI, PET, SPECT, and ultrasound // *Medical Physics*. 2018. Vol. 45, N 9. P. e740–e760. doi: 10.1002/mp.13058
42. di Franco F., Mettievier G., Sarno A., Varallo A., Russo P. Manufacturing of physical breast phantoms with 3D printing technology for X-ray breast imaging // 2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC). 2019. P. 1–5. doi: 10.1109/NSS/MIC42101.2019.9059986
43. Sage J., Fezzani K.L., Fitton I., et al. Experimental evaluation of seven quality control phantoms for digital breast tomosynthesis // *Physica Medica*. 2019. Vol. 57. P. 137–144. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.12.031
44. Freed M., Badal A., Jennings R.J., et al. X-ray properties of an anthropomorphic breast phantom for MRI and x-ray imaging // *Physics in medicine and biology*. 2011. Vol. 56, N 12. P. 3513–3533. doi: 10.1088/0031-9155/56/12/005
45. Ruvio G., Solimene R., Cuccaro A., et al. Multimodal Breast Phantoms for Microwave, Ultrasound, Mammography, Magnetic Resonance and Computed Tomography Imaging // *Sensors*. 2020. Vol. 20, N 8. P. 2400. doi: 10.3390/s20082400
46. Baldelli P., Phelan N., Egan G. Investigation of the effect of anode/filter materials on the dose and image quality of a digital mammography system based on an amorphous selenium flat panel detector // *Br J Radiol*. 2010. Vol. 83, N 988. P. 290–295. doi: 10.1259/bjr/60404532
47. Park S., Jennings R., Liu H., Badano A., Myers K. A statistical, task-based evaluation method for three-dimensional x-ray breast imaging systems using variable-background phantoms // *Medical Physics*. 2010. Vol. 37, N 12. P. 6253–6270. doi: 10.1118/1.3488910
48. Taibi A., Fabbri S., Baldelli P., et al. Dual-energy imaging in full-field digital mammography: a phantom study // *Physics in medicine and biology*. 2003. Vol. 48, N 13. P. 1945–1956. doi: 10.1088/0031-9155/48/13/307
49. Cockmartin L., Marshall N., Bosmans H. Design and Evaluation of a Phantom with Structured Background for Digital Mammography and Breast Tomosynthesis. In: Maidment A.D.A., Bakic P.R., Gavenonis S., editors. *Breast Imaging. IWDM 2012. Lecture Notes in Computer Science*, vol 7361. Berlin : Springer, 2012. doi: 10.1007/978-3-642-31271-7_83
50. Baneva Y., Bliznakova K., Cockmartin L., et al. Evaluation of a breast software model for 2D and 3D X-ray imaging studies of the breast // *Physica Medica*. 2017. Vol. 41. P. 78–86. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.04.024
51. Bliznakova K. Development of breast software phantom dedicated for research and educational purposes // *RAD Association Journal*. 2017. Vol. 2, N 1. P. 14–19. doi: 10.21175/RadJ.2017.01.004
52. Marinov S., Carton A.-K., Cockmartin L., et al. Evaluation of the visual realism of breast texture phantoms in digital mammography // *Proc. SPIE 11513, 15th International Workshop on Breast Imaging (IWBI2020)*. 2020. doi: 10.1117/12.2564124
53. Feradov F., Marinov S., Bliznakova K. Physical Breast Phantom Dedicated for Mammography Studies. In: Henriques J., Neves N., de Carvalho P., editors. *XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing – MEDICON 2019. MEDICON 2019. IFMBE Proceedings*, vol 76. Springer, 2020. P. 344–352. doi: 10.1007/978-3-030-31635-8_41
54. Bliznakova K., Mettievier G., Russo P., Bliznakov Zh. Validation of a software platform for 2D and 3D phase contrast imaging: preliminary subjective evaluation // 15th International Workshop on Breast Imaging (IWBI2020). 2020. P. 97. doi: 10.1117/12.2564356
55. Bliznakova K., Mettievier G., Russo P., et al. A software platform for phase contrast x-ray breast imaging research // *Comput Biol Med*. 2015. Vol. 61. P. 62–74. doi: 10.1016/j.combiomed.2015.03.017
56. Petrov D., Marshall N.W., Young K.C., Bosmans H. Systematic approach to a channelized Hotelling model observer implementation for a physical phantom containing mass-like lesions: Application to digital breast tomosynthesis // *Physica Medica*. 2019. Vol. 58. P. 8–20. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.12.033
57. Mettievier G., Bliznakova K., Sechopoulos I., et al. Evaluation of the BreastSimulator Software Platform for Breast Tomography: Preliminary Results // *Physics in Medicine and Biology*. 2016. Vol. 62, N 16. P. 145–151. doi: 10.1088/1361-6560/aa6ca3

- 58.** Salomon E., Semturs F., Unger E., et al. Equivalent breast thickness and dose sensitivity of a next iteration 3D structured breast phantom with lesion models // *Medical Imaging 2020: Physics of Medical Imaging*. 2020. doi: 10.1117/12.2548956
- 59.** Carton A.-K., Bakic P., Ullberg C., Derand H., Maidment A.D. Development of a physical 3D anthropomorphic breast phantom // *Medical Physics*. 2011. Vol. 38, N 2. P. 891–896. doi: 10.1118/1.3533896
- 60.** Mainprize J.G., Carton A.-K., Klausz R., et al. Development of a physical 3D anthropomorphic breast texture model using selective laser sintering rapid prototype printing // *Medical Imaging 2018: Physics of Medical Imaging*. 2018. P. 9. doi: 10.1117/12.2560358
- 61.** Li Z., Desolneux A., Muller S., Carton A.-K. A Novel 3D Stochastic Solid Breast Texture Model for X-Ray Breast Imaging. In: Tingberg A., Lång K., Timberg P., editors. *Breast Imaging. IWDM 2016. Lecture Notes in Computer Science*, vol 9699. Springer, 2016. P. 660–667. doi: 10.1007/978-3-319-41546-8_822016
- 62.** Prionas N.D., Burkett G.W., McKenney S.E., et al. Development of a patient-specific two-compartment anthropomorphic breast phantom // *Physics in medicine and biology*. 2012. Vol. 57, N 13. P. 4293–4307. doi: 10.1088/0031-9155/57/13/4293
- 63.** Badal A., Clark M., Ghamraoui B. Reproducing two-dimensional mammograms with three-dimensional printed phantoms // *Journal of Medical Imaging*. 2018. Vol. 5, N 3. doi: 10.1117/1.JMI.5.3.033501
- 64.** Schopphoven S., Cavael P., Bock K., Fiebich M., Mäder U. Breast phantoms for 2D digital mammography with realistic anatomical structures and attenuation characteristics based on clinical images using 3D printing // *Physics in medicine and biology*. 2019. Vol. 64, N 21. doi: 10.1088/1361-6560/ab3f6a
- 65.** Clark M., Ghamraoui B., Badal A. Reproducing 2D breast mammography images with 3D printed phantoms // *Medical Imaging 2016: Physics of Medical Imaging*. 2016. Vol. 9783. doi: 10.1117/12.2217215
- 66.** Okkalidis N. A novel 3D printing method for accurate anatomy replication in patient-specific phantoms // *Medical Physics*. 2018. Vol. 45, N 10. P. 4600–4606. doi: 10.1002/mp.13154
- 67.** Daskalov S., Okkalidis N., Boone J.M., et al. Anthropomorphic Physical Breast Phantom Based on Patient Breast CT Data: Preliminary Results. In: Henriques J., Neves N., de Carvalho P., editors. *XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing – MEDICON 2019. MEDICON 2019. IFMBE Proceedings*, vol 76. Springer, 2020. P. 367–374. doi: 10.1007/978-3-030-31635-8_442020
- 68.** Kiarashi N., Nolte A.C., Sturgeon G.M., et al. Development of realistic physical breast phantoms matched to virtual breast phantoms based on human subject data // *Medical Physics*. 2015. Vol. 42, N 7. P. 4116–4126. doi: 10.1118/1.4919771
- 69.** Lindfors K.K., Boone J.M., Nelson T.R., et al. Dedicated Breast CT: Initial Clinical Experience // *Radiology*. 2008. Vol. 246, N 3. P. 725–733. doi: 10.1148/radiol.2463070410
- 70.** Burgess A.E., Judy P.F. Signal detection in power-law noise: effect of spectrum exponents // *Journal of the Optical Society of America A*. 2007. Vol. 24, N 12. P. B52–B60. doi: 10.1364/JOSAA.24.000B52
- 71.** Burgess A.E., Jacobson F.L., Judy P.F. Human observer detection experiments with mammograms and power-law noise // *Medical Physics*. 2001. Vol. 28, N 4. P. 419–437. doi: 10.1118/1.1355308
- 72.** Rossman A.H., Catenacci M., Zhao C., et al. Three-dimensionally-printed anthropomorphic physical phantom for mammography and digital breast tomosynthesis with custom materials, lesions, and uniform quality control region // *Journal of Medical Imaging*. 2019. Vol. 6, N 2. doi: 10.1117/1.JMI.6.2.021604
- 73.** Mettievier G., Sarno A., Boone J.M., et al. Virtual clinical trials in 3D and 2D breast imaging with digital phantoms derived from clinical breast CT scans // *Medical Imaging 2020: Physics of Medical Imaging*. 2020. doi: 10.1117/12.2548224
- 74.** Mettievier G., Sarno A., di Franco F., et al. The Napoli-Varna-Davis project for virtual clinical trials in X-ray breast imaging // *2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. 2019. P. 1–5. doi: 10.1109/NSS/MIC42101.2019.9059828
- 75.** Ikejima L.C., Graff C.G., Rosenthal S., et al. A novel physical anthropomorphic breast phantom for 2D and 3D x-ray imaging // *Medical Physics*. 2017. Vol. 44, N 2. P. 407–416. doi: 10.1002/mp.12062
- 76.** Mei K., Geagan M., Roshkovan L., et al. Three-dimensional printing of patient-specific lung phantoms for CT imaging: Emulating lung tissue with accurate attenuation profiles and textures // *Medical Physics*. 2022. Vol. 49, N 2. P. 825–835. doi: 10.1002/mp.15407
- 77.** Ionita C.N., Mokin M., Varble N., et al. Challenges and limitations of patient-specific vascular phantom fabrication using 3D Polyjet printing // *Proceedings of SPIE--the International Society for Optical Engineering*. doi: 10.1117/12.2042266
- 78.** Theodorakou C., Horrocks J.A., Marshall N.W., Speller R.D. A novel method for producing x-ray test objects and phantoms // *Physics in medicine and biology*. 2004. Vol. 49, N 8. P. 1423–1438. doi: 10.1088/0031-9155/49/8/004
- 79.** Sikaria D., Musinsky S., Sturgeon G.M., et al. Second generation anthropomorphic physical phantom for mammography and DBT: Incorporating voxelized 3D printing and inkjet printing of iodinated lesion inserts. *Proc. SPIE 9783, Medical Imaging 2016: Physics of Medical Imaging*. 2016. doi: 10.1117/12.2217667
- 80.** Jahnke P., Limberg F.R., Gerbl A., et al. Radiopaque Three-dimensional Printing: A Method to Create Realistic CT Phantoms // *Radiology*. 2017. Vol. 282, N 2. P. 569–575. doi: 10.1148/radiol.2016152710
- 81.** de Sisternes L., Brankov J.G., Zysk A.M., et al. A computational model to generate simulated three-dimensional breast masses // *Medical Physics*. 2015. Vol. 42, N 2. P. 1098–1118. doi: 10.1118/1.4905232
- 82.** SUN NUCLEAR. BR3D BREAST IMAGING PHANTOM [Internet] [дата обращения 01.01.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.cirsinc.com/products/mammography/br3d-breast-imaging-phantom/>
- 83.** Piccolomini E.L., Morotti E. A Model-Based Optimization Framework for Iterative Digital Breast Tomosynthesis Image Reconstruction // *Journal of imaging*. 2021. Vol. 7, N 2. P. 36. doi: 10.3390/jimaging7020036
- 84.** Cavicchioli R., Hu J.C., Loli Piccolomini E., Morotti E., Zanni L. GPU acceleration of a model-based iterative method for Digital Breast Tomosynthesis // *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 43. doi: 10.1038/s41598-019-56920-y
- 85.** Gomi T., Kijima Y., Kobayashi T., Koibuchi Y. Evaluation of a Generative Adversarial Network to Improve Image Quality and Reduce Radiation-Dose during Digital Breast Tomosynthesis // *Diagnostics*. 2022. Vol. 12, N 2. P. 495. doi: 10.3390/diagnostics1202049586.
- 86.** Cockmartin L., Bosmans H., Marshall N.W. Establishing a quality control protocol for dual-energy based contrast-enhanced digital mammography // *Proceedings of the SPIE*. 2021. Vol. 11595. doi: 10.1117/12.2581816

87. Marimón E., Marsden P.A., Nait-Charif H., Díaz O. A semi-empirical model for scatter field reduction in digital mammography // *Physics in medicine and biology*. 2021. Vol. 66, N 4. doi: 10.1088/1361-6560/abd231

88. Silver E.H., Shulman S.D., Rehani M.M. Innovative monochromatic x-ray source for high-quality and low-dose medical imaging // *Medical Physics*. 2021. Vol. 48, N 3. P. 1064–1078. doi: 10.1002/mp.14677

REFERENCES

- Leonov D, Venidiktova D, Costa-Júnior JFS, et al. Development of an anatomical breast phantom from polyvinyl chloride plastisol with lesions of various shape, elasticity and echogenicity for teaching ultrasound examination. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2023. doi: 10.1007/s11548-023-02911-4
- Nuzov NB, Bhusal B, Henry KR, et al. True location of deep brain stimulation electrodes differs from what is seen on postoperative magnetic resonance images: An anthropomorphic phantom study. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2022:1863–1866. doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871619
- Cannella R, Shahait M, Furlan AA, et al. Efficacy of single-source rapid kV-switching dual-energy CT for characterization of non-uric acid renal stones: a prospective ex vivo study using anthropomorphic phantom. *Abdominal Radiology*. 2020;45(4):1092–1099. doi: 10.1007/s00261-019-02164-3
- Kramer R, Zankl M, Williams G, Drexler G, et al. *The calculation of dose from external photon exposures using reference human phantoms and Monte Carlo methods*. 1982.
- Vasilev YA, Tyrov IA, Vladzimirsky AV, et al. Double-reading mammograms using artificial intelligence technologies: A new model of mass preventive examination organization. *Digital Diagnostics*. 2023;4(2):93–104. doi: 10.17816/DD321423
- Cockmartin L, Bosmans H, Marshall NW. Comparative power law analysis of structured breast phantom and patient images in digital mammography and breast tomosynthesis. *Medical physics*. 2013;40(8):081920. doi: 10.1118/1.4816309
- Ma AKW, Gunn S, Darambara DG. Introducing DeBRa: a detailed breast model for radiological studies. *Physics in medicine and biology*. 2009;54(14):4533–4545. doi: 10.1088/0031-9155/54/14/010
- Chen B, Shorey J, Saunders RS, et al. An Anthropomorphic Breast Model for Breast Imaging Simulation and Optimization. *Academic radiology*. 2011;18(5):536–546. doi: 10.1016/j.acra.2010.11.009
- Elangovan P, Mackenzie A, Dance DR, et al. Design and validation of realistic breast models for use in multiple alternative forced choice virtual clinical trials. *Physics in medicine and biology*. 2017;62(7):2778–2794. doi: 10.1088/1361-6560/aa622c
- Bliznakova K, Suryanarayanan S, Karellas A, Pallikarakis N. Evaluation of an improved algorithm for producing realistic 3D breast software phantoms: Application for mammography. *Medical Physics*. 2010;37(11):5604–5617. doi: 10.1118/1.3491812
- O'Connor JM, Das M, Dider C, Mahd M, Glick SJ. Generation of voxelized breast phantoms from surgical mastectomy specimens. *Medical Physics*. 2013;40(4). doi: 10.1118/1.4795758
- Lau BA, Reiser I, Nishikawa RM. A statistically defined anthropomorphic software breast phantom. *Medical Physics*. 2012;39(6):3375–3385. doi: 10.1118/1.4718576
- Sarno A, Mettievier G, di Franco F, et al. Dataset of patient-derived digital breast phantoms for in silico studies in breast computed tomography, digital breast tomosynthesis, and digital mammography. *Medical Physics*. 2021;48(5):2682–2693. doi: 10.1002/mp.14826
- Li CM, Segars WP, Tourassi GD, Boone JM, Dobbins JT. Methodology for generating a 3D computerized breast phantom from empirical data. *Medical Physics*. 2009;36(7):3122–3131. doi: 10.1118/1.3140588
- Bliznakova K, Bliznakov Z, Bravou V, Kolitsi Z, Pallikarakis N. A three-dimensional breast software phantom for mammography simulation. *Physics in medicine and biology*. 2003;48(22):3699–3719. doi: 10.1088/0031-9155/48/22/006
- Bakic PR, Albert M, Brzakovic D, Maidment AD. Mammogram synthesis using a 3D simulation. I. Breast tissue model and image acquisition simulation. *Medical Physics*. 2002;29(9):2131–2139. doi: 10.1118/1.1501143
- Bakic PR, Albert M, Brzakovic D, Maidment AD. Mammogram synthesis using a 3D simulation. II. Evaluation of synthetic mammogram texture. *Medical Physics*. 2002;29(9):2140–2151. doi: 10.1118/1.1501144
- Bakic PR, Albert M, Brzakovic D, Maidment AD. Mammogram synthesis using a three-dimensional simulation. III. Modeling and evaluation of the breast ductal network. *Medical Physics*. 2003;30(7):1914–1925. doi: 10.1118/1.1586453
- Pokrajac DD, Maidment ADA, Bakic PR. Optimized generation of high resolution breast anthropomorphic software phantoms. *Medical Physics*. 2012;39(4):2290–2302. doi: 10.1118/1.3697523
- Chen F, Pokrajac D, Shi X, et al. Partial volume simulation in software breast phantoms. *Medical Imaging 2012: Physics of Medical Imaging*. 2012. doi: 10.1117/12.912242
- Graff CG. A new, open-source, multi-modality digital breast phantom. *Proceedings of the SPIE*. 2016;9783. doi: 10.1117/12.2216312
- Ikejimba LC, Salad J, Graff CG, et al. A four-alternative forced choice (4AFC) methodology for evaluating microcalcification detection in clinical full-field digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT) systems using an inkjet-printed anthropomorphic phantom. *Medical Physics*. 2019;46(9):3883–3892. doi: 10.1002/mp.13629
- Imran A-A-Z, Bakic PR, Pokrajac DD. Spatial distribution of adipose compartments size, shape and orientation in a CT breast image of a mastectomy specimen. *2015 IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium (SPMB)*. 2015:1–2. doi: 10.1109/SPMB.2015.7405460
- Imran A-A-Z, Pokrajac DD, Maidment ADA, Bakic PR. Estimation of adipose compartment volumes in CT images of a mastectomy specimen. *Proceedings of the SPIE*. 2016;9783. doi: 10.1117/12.2217175
- Hoeschen C, Fill U, Zankl M, et al. A high-resolution voxel phantom of the breast for dose calculations in mammography. *Radiation protection dosimetry*. 2005;114(1–3):406–409. doi: 10.1093/rpd/nch558
- Hsu CM, Palmeri ML, Segars WP, Veress AI, Dobbins JT. An analysis of the mechanical parameters used for finite element

- compression of a high-resolution 3D breast phantom. *Medical Physics*. 2011;38(10):5756–5770. doi: 10.1118/1.3637500
27. Hsu CML, Palmeri ML, Segars WP, Veress AI, Dobbins JT. Generation of a suite of 3D computer-generated breast phantoms from a limited set of human subject data. *Medical Physics*. 2013;40(4). doi: 10.1118/1.4794924
28. Huang SY, Boone JM, Yang K, et al. The characterization of breast anatomical metrics using dedicated breast CT. *Medical Physics*. 2011;38(4):2180–2191. doi: 10.1118/1.3567147
29. Segars WP, Veress AI, Wells JR, et al. Population of 100 realistic, patient-based computerized breast phantoms for multi-modality imaging research. *Proceedings of the SPIE*. 2014;9033. doi: 10.1117/12.2043868
30. Erickson DW, Wells JR, Sturgeon GM, et al. Population of 224 realistic human subject-based computational breast phantoms. *Medical Physics*. 2015;43(1):23–32. doi: 10.1118/1.4937597
31. Sarno A, Mettivier G, Di Lillo F, et al. Homogeneous vs. patient specific breast models for Monte Carlo evaluation of mean glandular dose in mammography. *Physica Medica*. 2018;51:56–63. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.04.392
32. Ivanov D, Bliznakova K, Buliev I, et al. Suitability of low density materials for 3D printing of physical breast phantoms. *Physics in medicine and biology*. 2018;63(17). doi: 10.1088/1361-6560/aad315
33. Santos JC, Almeida CD, Iwahara A, Peixoto JE. Characterization and applicability of low-density materials for making 3D physical anthropomorphic breast phantoms. *Radiation Physics and Chemistry*. 2019;164. doi: 10.1016/j.radphyschem.2019.108361
34. Esposito G, Mettivier G, Bliznakova K, et al. Investigation of the refractive index decrement of 3D printing materials for manufacturing breast phantoms for phase contrast imaging. *Physics in medicine and biology*. 2019;64(7). doi: 10.1088/1361-6560/ab0670
35. Bliznakova K, Buliev I, Bliznakov Z. *Anthropomorphic Phantoms in Image Quality and Patient Dose Optimization*. Philadelphia: IOP Publishing; 2018. doi: 10.1088/2053-2563/aae197
36. Hernandez AM, Seibert JA, Nosratieh A, Boone JM. Generation and analysis of clinically relevant breast imaging x-ray spectra. *Medical Physics*. 2017;44(6):2148–2160. doi: 10.1002/mp.12222
37. Dukov NT, Feradov FN, Gospodinova GD, Bliznakova KS. An Approach for Printing Tissue-mimicking Abnormalities Dedicated to Applications in Breast Imaging. *2019 IEEE XXVIII International Scientific Conference Electronics (ET)*. 2019:1–4. doi: 10.1109/ET.2019.8878587
38. Mäder U, Martin F, Karin B, Stephan S. Concept to extend anthropomorphic breast phantoms for 2D digital mammography with movable lesions at variable reproducible positions. *15th International Workshop on Breast Imaging (IWBI2020)*. 2020. doi: 10.1117/12.2560619
39. Okoh FO, Kabir NA, Mohd FMY, Siti NAA. Measurement of mass attenuation coefficient of polyvinyl alcohol (PVAL) as breast tissue equivalent material in the photon energy range of 16.61–25.26 keV. *Journal of Physics: Conference Series*. 2020;1535(1). doi: 10.1088/1742-6596/1535/1/012051
40. Mainprize JG, Mawdsley GE, Carton A-K, et al. Full-size anthropomorphic phantom for 2D and 3D breast x-ray imaging. *Proceedings of the SPIE*. 2020;11513:17. doi: 10.1117/12.2560358
41. Filippov V, Tsoumpas C. Recent advances on the development of phantoms using 3D printing for imaging with CT, MRI, PET, SPECT, and ultrasound. *Medical Physics*. 2018;45(9):e740–e760. doi: 10.1002/mp.13058
42. di Franco F, Mettivier G, Sarno A, Varallo A, Russo P. Manufacturing of physical breast phantoms with 3D printing technology for X-ray breast imaging. *2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. 2019:1–5. doi: 10.1109/NSS/MIC42101.2019.9059986
43. Sage J, Fezzani KL, Fitton I, et al. Experimental evaluation of seven quality control phantoms for digital breast tomosynthesis. *Physica Medica*. 2019;57:137–144. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.12.031
44. Freed M, Badal A, Jennings RJ, et al. X-ray properties of an anthropomorphic breast phantom for MRI and x-ray imaging. *Physics in medicine and biology*. 2011;56(12):3513–3533. doi: 10.1088/0031-9155/56/12/005
45. Ruvio G, Solimene R, Cuccaro A, et al. Multimodal Breast Phantoms for Microwave, Ultrasound, Mammography, Magnetic Resonance and Computed Tomography Imaging. *Sensors*. 2020;20(8):2400. doi: 10.3390/s20082400
46. Baldelli P, Phelan N, Egan G. Investigation of the effect of anode/filter materials on the dose and image quality of a digital mammography system based on an amorphous selenium flat panel detector. *Br J Radiol*. 2010;83(988):290–295. doi: 10.1259/bjr/60404532
47. Park S, Jennings R, Liu H, Badano A, Myers K. A statistical, task-based evaluation method for three-dimensional x-ray breast imaging systems using variable-background phantoms. *Medical Physics*. 2010;37(12):6253–6270. doi: 10.1118/1.3488910
48. Taibi A, Fabbri S, Baldelli P, et al. Dual-energy imaging in full-field digital mammography: a phantom study. *Physics in medicine and biology*. 2003;48(13):1945–1956. doi: 10.1088/0031-9155/48/13/307
49. Cockmartin L, Marshall N, Bosmans H. Design and Evaluation of a Phantom with Structured Background for Digital Mammography and Breast Tomosynthesis. In: Maidment ADA, Bakic PR, Gavenonis S, editors. *Breast Imaging. IWDM 2012. Lecture Notes in Computer Science, vol 7361*. Berlin: Springer; 2012. doi: 10.1007/978-3-642-31271-7_83
50. Baneva Y, Bliznakova K, Cockmartin L, et al. Evaluation of a breast software model for 2D and 3D X-ray imaging studies of the breast. *Physica Medica*. 2017;41:78–86. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.04.024
51. Bliznakova K. Development of breast software phantom dedicated for research and educational purposes. *RAD Association Journal*. 2017;2(1):14–19. doi: 10.21175/RadJ.2017.01.004
52. Marinov S, Carton A-K, Cockmartin L, et al. Evaluation of the visual realism of breast texture phantoms in digital mammography. *Proc. SPIE 11513, 15th International Workshop on Breast Imaging (IWBI2020)*. 2020. doi: 10.1117/12.2564124
53. Feradov F, Marinov S, Bliznakova K. Physical Breast Phantom Dedicated for Mammography Studies. In: Henriques J, Neves N, de Carvalho P, editors. *XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing – MEDICON 2019. MEDICON 2019. IFMBE Proceedings*. 2020;76:344–352. doi: 10.1007/978-3-030-31635-8_41
54. Bliznakova K, Mettivier G, Russo P, Bliznakov Zh. Validation of a software platform for 2D and 3D phase contrast imaging: preliminary subjective evaluation. *15th International Workshop on Breast Imaging (IWBI2020)*. 2020:97. doi: 10.1117/12.2564356
55. Bliznakova K, Mettivier G, Russo P, et al. A software platform for phase contrast x-ray breast imaging research. *Comput Biol Med*. 2015;61:62–74. doi: 10.1016/j.compbiomed.2015.03.017
56. Petrov D, Marshall NW, Young KC, Bosmans H. Systematic approach to a channelized Hotelling model observer implementation

- for a physical phantom containing mass-like lesions: Application to digital breast tomosynthesis. *Physica Medica*. 2019;58:8–20. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.12.033
57. Mettievier G, Bliznakova K, Sechopoulos I, et al. Evaluation of the BreastSimulator Software Platform for Breast Tomography: Preliminary Results. *Physics in Medicine and Biology*. 2016;62(16):145–151. doi: 10.1088/1361-6560/aa6ca3
58. Salomon E, Semturs F, Unger E, et al. Equivalent breast thickness and dose sensitivity of a next iteration 3D structured breast phantom with lesion models. *Medical Imaging 2020: Physics of Medical Imaging*. 2020. doi: 10.1117/12.2548956
59. Carton AK, Bakic P, Ullberg C, Derand H, Maidment AD. Development of a physical 3D anthropomorphic breast phantom. *Medical Physics*. 2011;38(2):891–896. doi: 10.1118/1.3533896
60. Mainprize JG, Carton A-K, Klausz R, et al. Development of a physical 3D anthropomorphic breast texture model using selective laser sintering rapid prototype printing. *Medical Imaging 2018: Physics of Medical Imaging*. 2018:9. doi: 10.1117/12.2560358
61. Li Z, Desolneux A, Muller S, Carton A-K. A Novel 3D Stochastic Solid Breast Texture Model for X-Ray Breast Imaging. In: Tingberg A, Lång K, Timberg P, editors. *Breast Imaging. IWD 2016. Lecture Notes in Computer Science, vol 9699*. Springer; 2016. P. 660–667. doi: 10.1007/978-3-319-41546-8_822016
62. Prionas ND, Burkett GW, McKenney SE, et al. Development of a patient-specific two-compartment anthropomorphic breast phantom. *Physics in medicine and biology*. 2012;57(13):4293–4307. doi: 10.1088/0031-9155/57/13/4293
63. Badal A, Clark M, Ghamraoui B. Reproducing two-dimensional mammograms with three-dimensional printed phantoms. *Journal of Medical Imaging*. 2018;5(3). doi: 10.1117/1.JMI.5.3.033501
64. Schopphoven S, Cavael P, Bock K, Fiebich M, Mäder U. Breast phantoms for 2D digital mammography with realistic anatomical structures and attenuation characteristics based on clinical images using 3D printing. *Physics in medicine and biology*. 2019;64(21). doi: 10.1088/1361-6560/ab3f6a
65. Clark M, Ghamraoui B, Badal A. Reproducing 2D breast mammography images with 3D printed phantoms. *Medical Imaging 2016: Physics of Medical Imaging*. 2016;9783. doi: 10.1117/12.2217215
66. Okkalidis N. A novel 3D printing method for accurate anatomy replication in patient-specific phantoms. *Medical Physics*. 2018;45(10):4600–4606. doi: 10.1002/mp.13154
67. Daskalov S, Okkalidis N, Boone JM, et al. Anthropomorphic Physical Breast Phantom Based on Patient Breast CT Data: Preliminary Results. In: Henriques J, Neves N, de Carvalho P, editors. *XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing – MEDICON 2019. MEDICON 2019. IFMBE Proceedings, vol 76*. Springer; 2020. P. 367–374. doi: 10.1007/978-3-030-31635-8_442020
68. Kiarashi N, Nolte AC, Sturgeon GM, et al. Development of realistic physical breast phantoms matched to virtual breast phantoms based on human subject data. *Medical Physics*. 2015;42(7):4116–4126. doi: 10.1118/1.4919771
69. Lindfors KK, Boone JM, Nelson TR, et al. Dedicated Breast CT: Initial Clinical Experience. *Radiology*. 2008;246(3):725–733. doi: 10.1148/radiol.2463070410
70. Burgess AE, Judy PF. Signal detection in power-law noise: effect of spectrum exponents. *Journal of the Optical Society of America A*. 2007;24(12):B52–B60. doi: 10.1364/JOSAA.24.000B52
71. Burgess AE, Jacobson FL, Judy PF. Human observer detection experiments with mammograms and power-law noise. *Medical Physics*. 2001;28(4):419–437. doi: 10.1118/1.1355308
72. Rossman AH, Catenacci M, Zhao C, et al. Three-dimensionally-printed anthropomorphic physical phantom for mammography and digital breast tomosynthesis with custom materials, lesions, and uniform quality control region. *Journal of Medical Imaging*. 2019;6(2). doi: 10.1117/1.JMI.6.2.021604
73. Mettievier G, Sarno A, Boone JM, et al. Virtual clinical trials in 3D and 2D breast imaging with digital phantoms derived from clinical breast CT scans. *Medical Imaging 2020: Physics of Medical Imaging*. 2020. doi: 10.1117/12.2548224
74. Mettievier G, Sarno A, di Franco F, et al. The Napoli-Varna-Davis project for virtual clinical trials in X-ray breast imaging. *2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. 2019:1–5. doi: 10.1109/NSS/MIC42101.2019.9059828
75. Ikejima LC, Graff CG, Rosenthal S, et al. A novel physical anthropomorphic breast phantom for 2D and 3D x-ray imaging. *Medical Physics*. 2017;44(2):407–416. doi: 10.1002/mp.12062
76. Mei K, Geagan M, Roshkovan L, et al. Three-dimensional printing of patient-specific lung phantoms for CT imaging: Emulating lung tissue with accurate attenuation profiles and textures. *Medical Physics*. 2022;49(2):825–835. doi: 10.1002/mp.15407
77. Ionita CN, Mokin M, Varble N, et al. Challenges and limitations of patient-specific vascular phantom fabrication using 3D Polyjet printing. *Proceedings of SPIE--the International Society for Optical Engineering*. doi: 10.1117/12.2042266
78. Theodorakou C, Horrocks JA, Marshall NW, Speller RD. A novel method for producing x-ray test objects and phantoms. *Physics in medicine and biology*. 2004;49(8):1423–1438. doi: 10.1088/0031-9155/49/8/004
79. Sikaria D, Musinsky S, Sturgeon GM, et al. Second generation anthropomorphic physical phantom for mammography and DBT: Incorporating voxelized 3D printing and inkjet printing of iodinated lesion inserts. *Proc. SPIE 9783, Medical Imaging 2016: Physics of Medical Imaging*. 2016. doi: 10.1117/12.2217667
80. Jahnke P, Limberg FR, Gerbl A, et al. Radiopaque Three-dimensional Printing: A Method to Create Realistic CT Phantoms. *Radiology*. 2017;282(2):569–575. doi: 10.1148/radiol.2016152710
81. de Sisternes L, Brankov JG, Zysk AM, et al. A computational model to generate simulated three-dimensional breast masses. *Medical Physics*. 2015;42(2):1098–1118. doi: 10.1118/1.4905232
82. SUN NUCLEAR. BR3D BREAST IMAGING PHANTOM [Internet] [cited 1 Jan 2023]. Available from: <https://www.cirsinc.com/products/mammography/br3d-breast-imaging-phantom/>
83. Piccolomini EL, Morotti E. A Model-Based Optimization Framework for Iterative Digital Breast Tomosynthesis Image Reconstruction. *Journal of imaging*. 2021;7(2):36. doi: 10.3390/jimaging7020036
84. Cavicchioli R, Hu JC, Loli Piccolomini E, Morotti E, Zanni L. GPU acceleration of a model-based iterative method for Digital Breast Tomosynthesis. *Scientific reports*. 2020;10(1):43. doi: 10.1038/s41598-019-56920-y
85. Gomi T, Kijima Y, Kobayashi T, Koibuchi Y. Evaluation of a Generative Adversarial Network to Improve Image Quality and Reduce Radiation-Dose during Digital Breast Tomosynthesis. *Diagnostics*. 2022;12(2):495. doi: 10.3390/diagnostics12020495

- 86.** Cockmartin L, Bosmans H, Marshall NW. Establishing a quality control protocol for dual-energy based contrast-enhanced digital mammography. *Proceedings of the SPIE*. 2021;11595. doi: 10.1117/12.2581816
- 87.** Marimón E, Marsden PA, Nait-Charif H, Díaz O. A semi-empirical model for scatter field reduction in digital

- mammography. *Physics in medicine and biology*. 2021;66(4). doi: 10.1088/1361-6560/abd231
- 88.** Silver EH, Shulman SD, Rehani MM. Innovative monochromatic x-ray source for high-quality and low-dose medical imaging. *Medical Physics*. 2021;48(3):1064–1078. doi: 10.1002/mp.14677

AUTHORS' INFO

* Anastasia A. Nasibullina;

address: 24/1 Petrovka street, 127051, Moscow, Russia
ORCID: 0000-0003-1695-7731;
eLibrary SPIN: 2482-3372;
e-mail: NasibullinaAA@zdrav.mos.ru

Yuriy A. Vasilev, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-5283-5961;
eLibrary SPIN: 4458-5608;
e-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru

Olga V. Omelyanskaya;

ORCID: 0000-0002-0245-4431;
eLibrary SPIN: 8948-6152;
e-mail: OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru

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

ORCID: 0000-0003-0916-6552;
eLibrary SPIN: 5510-4075;
e-mail: LeonovDV2@zdrav.mos.ru

Julia V. Bulgakova;

ORCID: 0000-0002-1627-6568;
eLibrary SPIN: 8945-6205;
e-mail: BulgakovaYV@zdrav.mos.ru

Dina A. Akhmedzyanova, MD;

ORCID: 0000-0001-7705-9754;
eLibrary SPIN: 6983-5991;
e-mail: AkhmedzyanovaDA@zdrav.mos.ru

Yuliya F. Shumskaya, MD;

ORCID: 0000-0002-8521-4045;
eLibrary SPIN: 3164-5518;
e-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru

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

ORCID: 0000-0002-9661-0254;
eLibrary SPIN: 8592-0558;
e-mail: r.reshetnikov@npcmr.ru

ОБ АВТОРАХ

* Насибуллина Анастасия Александровна;

адрес: Россия, 127051, Москва, ул.Петровка, д.24, стр. 1;
ORCID: 0000-0003-1695-7731;
eLibrary SPIN: 2482-3372;
e-mail: NasibullinaAA@zdrav.mos.ru

Васильев Юрий Александрович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-5283-5961;
eLibrary SPIN: 4458-5608;
e-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru

Омелянская Ольга Васильевна;

ORCID: 0000-0002-0245-4431;
eLibrary SPIN: 8948-6152;
e-mail: OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru

Леонов Денис Владимирович, канд. техн. наук;

ORCID: 0000-0003-0916-6552;
eLibrary SPIN: 5510-4075;
e-mail: LeonovDV2@zdrav.mos.ru

Булгакова Юлия Владиславовна;

ORCID: 0000-0002-1627-6568;
eLibrary SPIN: 8945-6205;
e-mail: BulgakovaYV@zdrav.mos.ru

Ахмедзянова Дина Альфредовна;

ORCID: 0000-0001-7705-9754;
eLibrary SPIN: 6983-5991;
e-mail: AkhmedzyanovaDA@zdrav.mos.ru

Шумская Юлия Федоровна;

ORCID: 0000-0002-8521-4045;
eLibrary SPIN: 3164-5518;
e-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru

Решетников Роман Владимирович, канд. ф.-м. наук;

ORCID: 0000-0002-9661-0254;
eLibrary SPIN: 8592-0558;
e-mail: r.reshetnikov@npcmr.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD501759>

Технологические дефекты программного обеспечения с искусственным интеллектом

В.В. Зинченко, К.М. Арзамасов, Е.И. Кремнева, А.В. Владзимирский, Ю.А. Васильев

Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицины, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Технологические дефекты в работе программного обеспечения с искусственным интеллектом являются критически важными при принятии решения о практической применимости и клинической ценности программного обеспечения с искусственным интеллектом.

Цель — анализ и систематизация технологических дефектов, возникающих при работе программного обеспечения с искусственным интеллектом для анализа медицинских изображений.

Материалы и методы. В рамках эксперимента по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы проводится мониторинг технологических параметров для всех участвующих решений как на этапе апробации, так и на этапе опытной эксплуатации. В статье представлена графическая информация о среднем числе технологических дефектов для профилактического направления, модальность «Маммография», за 2021 год. Этот период выбран как наиболее показательный, характеризующийся активным развитием программного обеспечения с искусственным интеллектом с позиции увеличения технической стабильности их работы. С целью оценки применимости подхода по выявлению технологических дефектов аналогичный анализ проводился для направления обнаружения внутрисерепных кровоизлияний на компьютерных томограммах головного мозга за 2022–2023 годы.

Результаты. В ходе исследования было проанализировано программное обеспечение с искусственным интеллектом по модальностям «Маммография» (2 алгоритма) и «Компьютерная томография головного мозга» (1). Всего для модальности «Маммография» собрано 14 выборок по 20 исследований; для модальности «Компьютерная томография» — 12 выборок по 80 исследований. Для каждого типа дефекта были построены графики, а для каждой из модальностей были построены линии тренда. Коэффициенты уравнений линий трендов указывают на тенденцию к снижению числа технологических дефектов.

Заключение. Проведённый анализ позволяет проследить тенденцию к снижению числа технологических дефектов, что может свидетельствовать о доработке программного обеспечения с искусственным интеллектом и повышении его качества благодаря периодическому мониторингу. Кроме того, такой результат показывает универсальность использования как для профилактических методов, так и для экстренных.

Ключевые слова: искусственный интеллект; программное обеспечение с искусственным интеллектом; технологический мониторинг; технологические дефекты; Московский эксперимент.

Как цитировать:

Зинченко В.В., Арзамасов К.М., Кремнева Е.И., Владзимирский А.В., Васильев Ю.А. Технологические дефекты программного обеспечения с искусственным интеллектом // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4 С. 593–604. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD501759>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD501759>

Technological defects in software based on artificial intelligence

Viktoriya V. Zinchenko, Kirill M. Arzamasov, Elena I. Kremneva, Anton V. Vladzemyrskyy, Yuriy A. Vasilev

Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Technological defects in the use of artificial intelligence software are critical when deciding on the practical applicability and clinical value of artificial intelligence software.

AIM: To conduct an analysis and systematization of technological defects occurring when artificial intelligence software analyzes medical images.

MATERIALS AND METHODS: As part of the experiment on the use of innovative computer vision technologies for the analysis of medical images and further application in the Moscow healthcare system, technological parameters of all artificial intelligence software are monitored at the testing and operation stages of the trial. This article presents graphical information on the average number of technological defects in mass mammography screening in 2021. This period was chosen as the most indicative and characterized by the active development of artificial intelligence software and increased technical stability of its performance. To assess the applicability of the analysis for technological defects, a similar analysis was conducted for the direction of detection of intracranial hemorrhage on computed tomography scans of the brain for 2022–2023.

RESULTS: During the study, artificial intelligence software used for mammography (two algorithms) and brain computed tomography (one algorithm) were analyzed. Fourteen mammography samples were collected for technological monitoring during the identified period, each from 20 studies, and 12 brain computed tomography samples were obtained, each from 80 studies. Graphs were constructed for each type of defect, and trend lines were plotted for each modality. The coefficients of the trend line equations indicate a downward tendency in the number of technological defects.

CONCLUSION: This analysis allows tracing a downward trend in the number of technological defects, which may indicate a refinement of artificial intelligence software and an increase in its quality because of periodic monitoring. It also shows the versatility of use for both preventive and emergency methods.

Keywords: artificial intelligence; artificial intelligence software; technological monitoring; technological defects; Moscow experiment.

To cite this article:

Zinchenko VV, Arzamasov KM, Kremneva EI, Vladzemyrskyy AV, Vasilev YuA. Technological defects in software based on artificial intelligence. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):593–604. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD501759>

Received: 20.06.2023

Accepted: 21.11.2023

Published online: 06.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD501759>

人工智能软件的技术缺陷

Viktoriya V. Zinchenko, Kirill M. Arzamasov, Elena I. Kremneva, Anton V. Vladzimirskyy, Yuriy A. Vasilev

Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation

简评

论证。人工智能软件性能方面的技术缺陷是确定人工智能软件实用性和临床价值的关键。

该研究的目的是对医学影像分析人工智能软件运行中的技术缺陷进行分析并使之系统化。

材料和方法。在莫斯科市进行了一项《使用创新计算机视觉技术进行医学图像分析并进一步应用于莫斯科市医疗系统的实验》。在实验框架内，对所有参与解决方案的技术参数进行监测。监测是在批准阶段和试运行阶段进行的。本文以图表形式介绍2021年“乳房摄影术”预防方向的平均技术缺陷数量。这一时期被选为最有意义的时期。这一时期的特点是从提高操作技术稳定性的角度出发，积极开发人工智能软件。为了评估该方法在发现技术缺陷方面的适用性，我们对2022–2023年脑部CT扫描颅内出血的检测方向进行了类似的分析。

结果。本研究分析了“乳房摄影术”（2种算法）和“脑计算机断层扫描”（1种）模式的人工智能软件。在“乳房X射线照相术”模式中，共收集了14个样本，共有20项研究。在“脑计算机断层扫描”模式中，共收集了12个样本，共有80项研究。我们对每种缺陷类型都绘制了图表，对每种模式绘制了趋势线。趋势线公式的系数表明了，技术缺陷的数量呈下降趋势。

结论。通过分析，我们发现了减少技术缺陷数量的趋势。这可能表明人工智能软件的完善，以及通过定期监测，软件质量的提升。此外，这一结果还显示使用预防和应急方法的通用性。

关键词：人工智能；人工智能软件；技术监测；技术缺陷；莫斯科实验。

引用本文：

Zinchenko VV, Arzamasov KM, Kremneva EI, Vladzimirskyy AV, Vasilev YuA. 人工智能软件的技术缺陷. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):593–604. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD501759>

收到: 20.06.2023

接受: 21.11.2023

发布日期: 06.12.2023

论证

人工智能技术软件可以帮助医务人员完成常规和复杂的任务,并提高为患者提供医疗服务的水平、可用性和速度[1-3]。这在很大程度上要归功于《使用创新计算机视觉技术进行医学图像分析并进一步应用于莫斯科市医疗系统的实验》(以下简称“实验”),以及国外和国内在医疗领域使用人工智能工作经验的继承性[4-7]。该实验的目的是根据先进创新技术的数据分析结果,科学研究在莫斯科医疗系统中使用医疗决策支持方法的可能性。为21个放射诊断领域的人工智能工作结果制定了要求。目前,已有50多项基于人工智能的决策结果可供医生使用。截至2023年9月底,已处理超过1000万个检查。

新技术在医疗保健中的应用需要强制遵守安全规则,因此人工智能软件的开发、调试和应用阶段必须受到强制性控制[8]。人工智能软件在运行过程中需要特别控制,这也是因为它被用于培训人群以外的人群时,结果可能会出现偏差[9, 10]。

实验中使用了一系列测试来控制人工智能软件检查处理的质量。自测试是初始阶段,旨在了解人工智能软件与因处理而提交的检查(输入数据)之间的技术兼容性。下一阶段是功能测试,

确定人工智能软件所声明功能的可用性,包括其可操作性。人工智能软件要从技术和临床两个角度进行评估,即由技术专家和医学专家进行评估。校准测试是确定人工智能软件性能指标的阶段,主要指标是ROC曲线下面积。

在成功完成所有测试的情况下,允许使用人工智能软件,同时根据工作结果对算法进行技术和临床监测。按照国际研究,技术测试(技术参数监测)是产品验证不可分割的一部分,产品验证全面测试时进行,以便在实际临床实践中使用[11]。因此,我们在这项研究的框架内重点关注技术缺陷的监测。

目的

从实验结果中研究人工智能软件的技术缺陷,对其进行分析、统计,以及确定其对临床实践中人工智能软件的安全和质量的影响。

材料和方法

执行条件

根据表1(左列,按照莫斯科市卫生局于2021年1月26日第51号命令)所示的缺陷类别,对2021

表1. 莫斯科市卫生局命令中技术缺陷标准的相关性

莫斯科市卫生局于2021年1月26日第51号命令规定的技术缺陷 (与文章中提供的乳腺X线摄影数据相关)	莫斯科市卫生局于2022年11月3日第160号命令规定的技术缺陷(重组) (与文章中提供的大脑CT数据相关)
a组: 分析一个检查的时间超过6.5分钟	a组: 分析一个检查的时间超过6.5分钟
b组: 无分析检查结果	b组: 无分析检查结果
-	c组: 使用人工智能的软件功能操作不正确,妨碍了放射科医生的工作或使其无法高质量地工作
d2: 无附加系列	c1: 无附加系列
d3: 无DICOM SR	c2: 无DICOM SR
d4: 存在两个或多个DICOM SR	c3: 存在两个或多个DICOM SR
d5: 无人工智能软件名称	c4: 无人工智能软件名称
d6: 无人工智能软件版本信息	c5: 无人工智能软件版本信息
-	d组: 与显示图像区域有关的缺陷
c1: 图像被裁剪	d1: 附加系列中的图像被裁剪
c2: 亮度/对比度发生变化	d2: 附加系列中的亮度/对比度与原始图像不符
c3: 未对所有相关图像进行分析	d3: 未对所有相关图像进行分析
d1: 完全没有使用人工智能软件的工作结果	被排除在外
d7: 无“仅供研究/科学之用”的警告标志	d4: 无“仅供研究/科学之用”的警告标志
d8: 无病理标记	f: 与临床工作有关的缺陷
E1: DICOM SR 和补充系列信息之间的矛盾	被排除在外
F: 修改原始检查系列	d5: 修改原始检查系列
-	e类: 其他破坏检查结果文件完整性和内容的缺陷,包括导致诊断解释受限的缺陷在内
E2: 在目标器官外进行标记	e1: 在目标器官外进行标记
E3: 分析的解剖区域、投影或系列不正确	e2: 分析的解剖区域、投影或系列不正确

注: SR - structure report.

年报告期内“乳腺X线摄影”模式的人工智能软件所分析的检查进行了监测[12]:

- a组: 分析一个检查的时间超过6.5分钟。该时间限制是根据经验得出的,即人工智能软件描述检查结果以便放射科医生使用其结果所需的平均时间。
- b组: 无分析检查结果。
- c组: 人工智能软件结果中包含的图像与原生(原始)检查图像不一致(失真)。在极少数情况下,元数据修改可能会导致查看检查时的设置变化,从而严重影响原始图像的可视化。
- d组: 人工智能软件声明的功能操作不当,导致医生难以或无法高质量地完成工作,包括裁剪图像、改变亮度/对比度、缺少结果描述、缺少病理标记。
- e组: 其他破坏检查结果文件完整性和内容的缺陷,导致诊断解释受限,包括在目标器官外进行标记、人工智能软件分析不正确的解剖区域。
- f组: 修改原始检查系列。2022年,对缺陷进行了重组,在处理“CT”模式的监测数据时考虑到了这一点(见表1右列)。

研究期限

作为实验的一部分,监测每月进行一次,直到人工智能软件的参与结束。监测报告期为一个日历月。每月10日和20日形成a组和b组缺陷监测的中期报告,并发送给人工智能软件的制造商。

对于乳腺X线摄影样本,文章提供了2021年3月至12月的缺陷信息;对于大脑CT样本,文章提供了2022年5月至2023年5月的缺陷信息。对于不同的人工智能软件,由于进入实验的时刻和收到反馈后的改进时间不同,监测周期性也不同。

技术监测由一个专家组进行,该专家组包括技术人员和放射科医生,他们接受了额外的进行监测培训和使用特定人工智能软件的指导。此外,还制定了统一的内部报告表和技术监测说明,用于报告监测情况。

统计分析

在进行技术监测的过程中,使用了伪随机抽取的数据集(检查样本),其中考虑到了以下比例:25%的检查中人工智能软件未检测到病理(“无病理”组),75%的检查中检测到病理(“有病理”组)。对人工智能软件得出结果的检查进行了技术缺陷检查。如果超过测试期间设定的最佳阈值,该检查被定义为“有病理”组;否则被归类为“无病理”组[13, 14]。

在2021年的实验中,伪随机样本规模为每月20个检查。需要注意的是,这仍然是该项目的试点阶段,根据诺模图,在统计显著性水平为0.05时,功率水平为42.5%。样本元素之间的标准差为0.79[15]。在2021年后的正式项目中,采用风险分析方法,样本量为80个检查(S. F. Chetverikov

等人的文章[13]中得到证实)。这与大脑CT检查的每月样本量(80个检查)完全相同。

结果

为了对“乳腺X线摄影”模式进行技术监测,共使用了包括20个检查在内的14个样本。在2021年3月至12月期间,每月将生成的伪随机样本发送给所有正在使用(非开发中)的人工智能软件进行测试。

为了评估该方法在检测技术缺陷方面的适用性,我们对检测颅内出血的“大脑CT”模式生成的伪随机样本进行了类似的分析。从2022年5月至2023年5月,每月向人工智能软件发送80个检查(共12个样本,每个样本80个检查)进行测试。

为了绘制2021年3月至12月(“乳腺X线摄影”模式)或2022年5月至2023年5月(“CT”模式)期间的技术缺陷动态变化图,使用了人工智能软件的所有技术监测结果的总统计数据。技术缺陷的数量视为数据集中检查总数的百分比。

图1给出2021年3月至2021年12月期间“乳腺X线摄影”模式技术缺陷平均数量的动态变化,其中纵轴为存在缺陷的情况(以占样本检查总数的百分比表示),横轴为以月为单位的报告期。图2给出“大脑CT模式”(2022年5月至2023年5月)的类似信息。

对于“乳腺X线摄影”模式,缺陷情况按表1左列列出。图1显示,在研究监测期开始时,c组(与图像区域显示有关的缺陷)、d组(人工智能软件所声明功能的不正确操作)和b组(无分析检查结果)缺陷占多数。到研究期结束时,只剩下c组缺陷,但其所占比例也明显下降。

对于“CT”模式,缺陷情况按表1右列列出。图2显示,对于“大脑CT”模式颅内出血检测中,除b组(无分析检查结果)外,缺陷与所有缺陷的样本的比例低于其他分析模式。d组(与图像区域显示有关的缺陷)和e组(文件完整性和内容的缺陷)的缺陷数量有所下降(百分比),而b组的缺陷在月与月之间变化很大。

为了量化这一趋势,我们添加了相应的趋势线。这些趋势线是 $k \times x + b$ 形式的线性函数,其中系数 k 定义近似曲线的斜率,即表示缺陷数量增加或减少的趋势,而系数 b 则对应于监测开始时的缺陷数量。对所有人工智能软件进行了特定模式的近似,同时对整个数据集进行了近似(见图1-2)。知道了系数 k ,就可以预测每个人工智能软件的技术缺陷消除动态变化,或整个方向的技术缺陷消除动态变化。

图3-6给出人工智能软件的技术缺陷示例。

讨论

根据获得和分析的研究结果,“乳腺X线摄影”模式在减少技术缺陷数量方面表现出良好的趋势(见图1,趋势线)。尽管存在b组缺陷值,“大脑CT”模式的人工智能软件在减少技术缺陷数量方面的趋

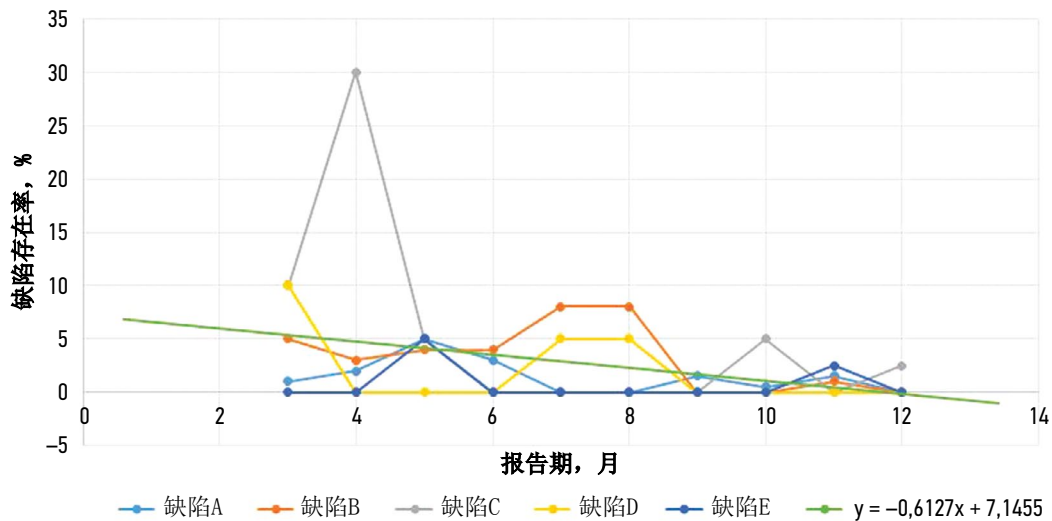


图1。“乳腺X线摄影”模式的人工智能软件检测到的每种技术缺陷的平均数量检测动态变化。根据莫斯科市卫生局于2021年1月26日第51号命令，缺陷按组分布。

势较为平缓(见图2,趋势线)。这反过来又可以解释为,某些技术缺陷的波动与自动检测以及人工智能制造商的快速反馈和及时软件修改(版本更改或错误纠正)有关。

值得注意的是,在2021年9月至10月期间,“乳腺X线摄影”模式的人工智能软件版本发生了变化,与此同时,b组和d组的平均缺陷数量也有所减少(见图1)。这可能表明人工智能软件的成功开发,这反过来又可能表明所介绍的技术监测方法的有效性。

应该指出的是,在技术监测框架内识别技术缺陷是综合测试的重要组成部分,目的是使人工智能软件不仅在辐射诊断领域,而且在整个医学领域更安全、更高质量和更高效地运行。分析结果表明,人工智能软件的质量随着缺陷数量的减少而提高。因此,人工智能软件能获得更多用户的信任,以最少的缺陷数量工作,为医生提供帮助[16, 17]。

技术缺陷重组

根据本文介绍的技术缺陷监测和分析结果,2022年对技术缺陷组进行了重组。“大脑CT”模式的人工智能软件缺陷监测(是否存在颅内出血)是根据更新后的组别分类(见表1右列)进行的。a组和b组的缺陷以自动模式进行检查,而c组、d组和e组的缺陷则需要专家手动检查。

莫斯科市卫生局于2022年11月3日第160号命令中列出了最新的技术缺陷清单,该清单仍具有现实意义[18]。S. F. Chetverikov等人的文章[13]介绍了增加样本检查数量的理由。对技术缺陷进行这样的重组,使得优化分析人工智能软件监测结果的专家的工作成为可能。

此外,根据在实验条件下对人工智能软件的技术监测结果,按照2021年关于“乳腺X线摄影”模式的命令,在人工智能软件作为医疗设备的安全性方面,技术缺陷可有条件地分为三组:

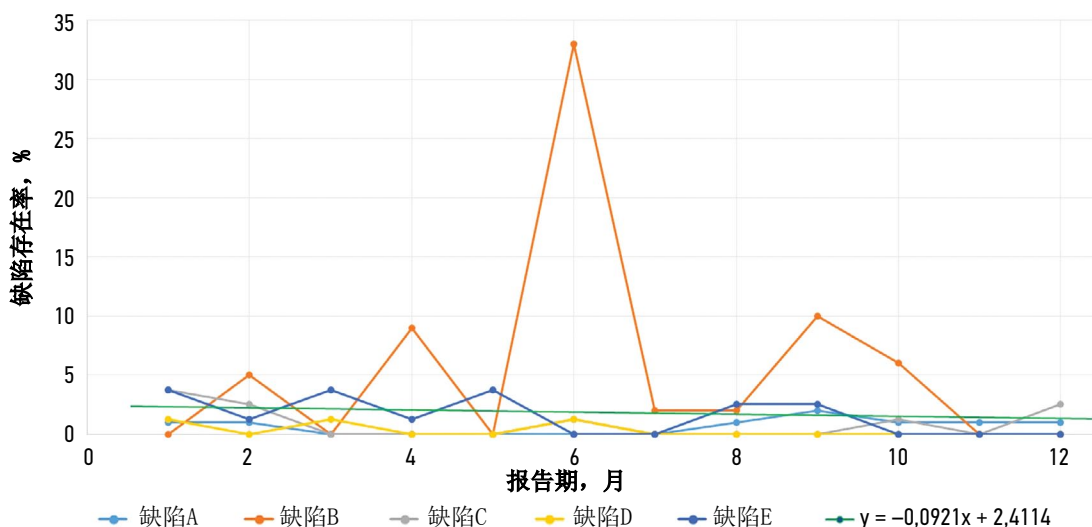


图2。“脑部CT”模式的人工智能软件检测到的每种技术缺陷的平均数量检测动态变化(是否存在颅内出血)。根据莫斯科市卫生局于2022年11月3日第160号命令,缺陷按组分布。

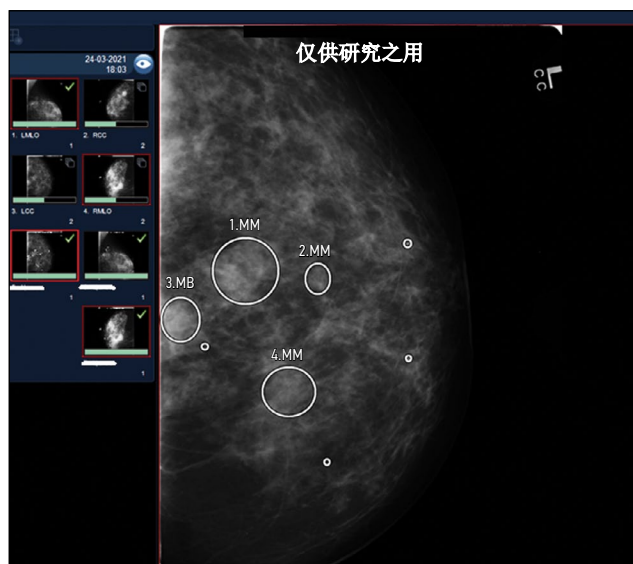


图3. 缺陷：未对所有相关图像进行分析。“乳腺X线摄影”模式。

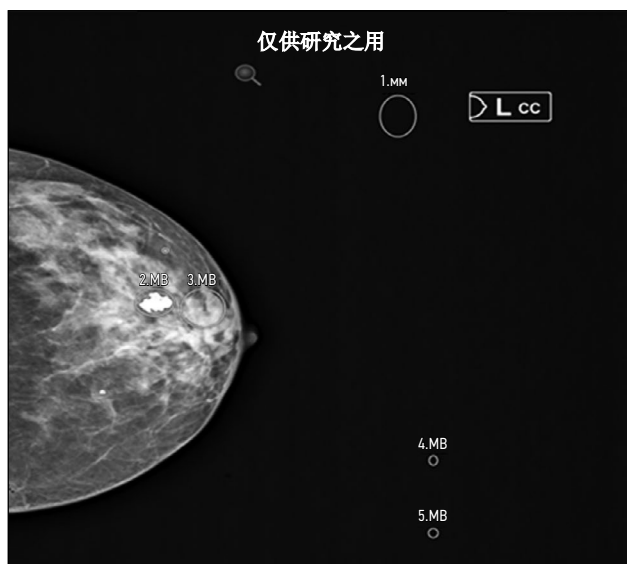


图4. 缺陷：在目标器官外进行标记。“乳腺X线摄影”模式。

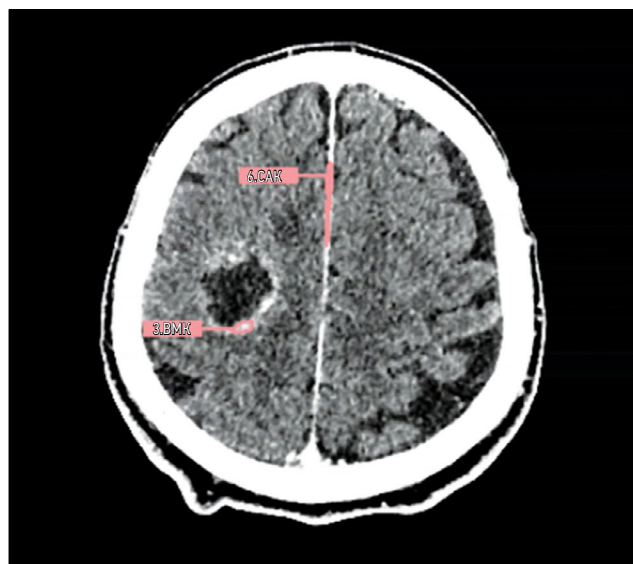


图5. 缺陷：分析的系列不正确（对比后CT而非原始CT）。“CT”模式。

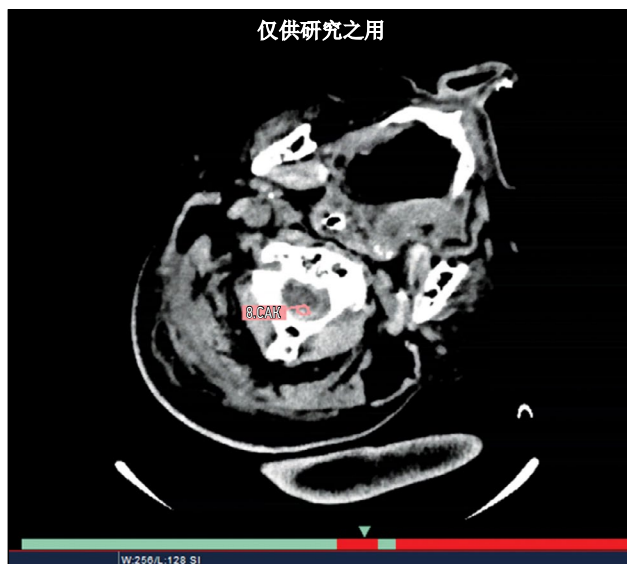


图6. 缺陷：在目标器官外进行标记（对比后CT而非原始CT）。“CT”模式。

- **影响患者安全和医生工作：** 未能实现制造商声明的功能；影响放射科医生或妨碍其工作的备注；原始检查数据不可逆转的失真。例如，这组缺陷包括d组缺陷（d2、d3、d4），以及f组缺陷（改变检查的原始系列，直接影响使用人工智能软件的安全性）。需要单独考虑d7缺陷（没有警告标志：“仅供研究/科学之用”）。该缺陷仅可能在科学研究框架内出现，但绝不可能在将人工智能软件作为医疗设备使用的框架内出现。
- **不影响患者安全，但影响医生工作：** 不符合普遍接受的呈现检查解释结果的标准的功能缺陷。这类缺陷包括e组和c组（c1、c2、c3）。
- **不影响患者安全，也不影响医生工作：** 为使医生工作更方便、更直观、操作性更强而需

要消除的小缺陷。这类缺陷包括d5、d6和d8缺陷。

对于“CT”模式，由于缺陷重组（表1），从2023年11月起，根据2021年的命令，在安全性方面分为三组：

- **影响患者安全和医生工作：** c组缺陷（c1、c2、c3）以及d4、d5缺陷。
- **不影响患者安全，但影响医生工作：** e组和d组（d1、d2、d3）缺陷。
- **不影响患者安全，也不影响医生工作：** c4和c5缺陷。

图7 - 8给出两种模式按组别和月份划分的缺陷数量变化情况。

就“乳腺X线摄影”模式而言（图7），由于人工智能软件改进，影响患者安全和医生工作的缺

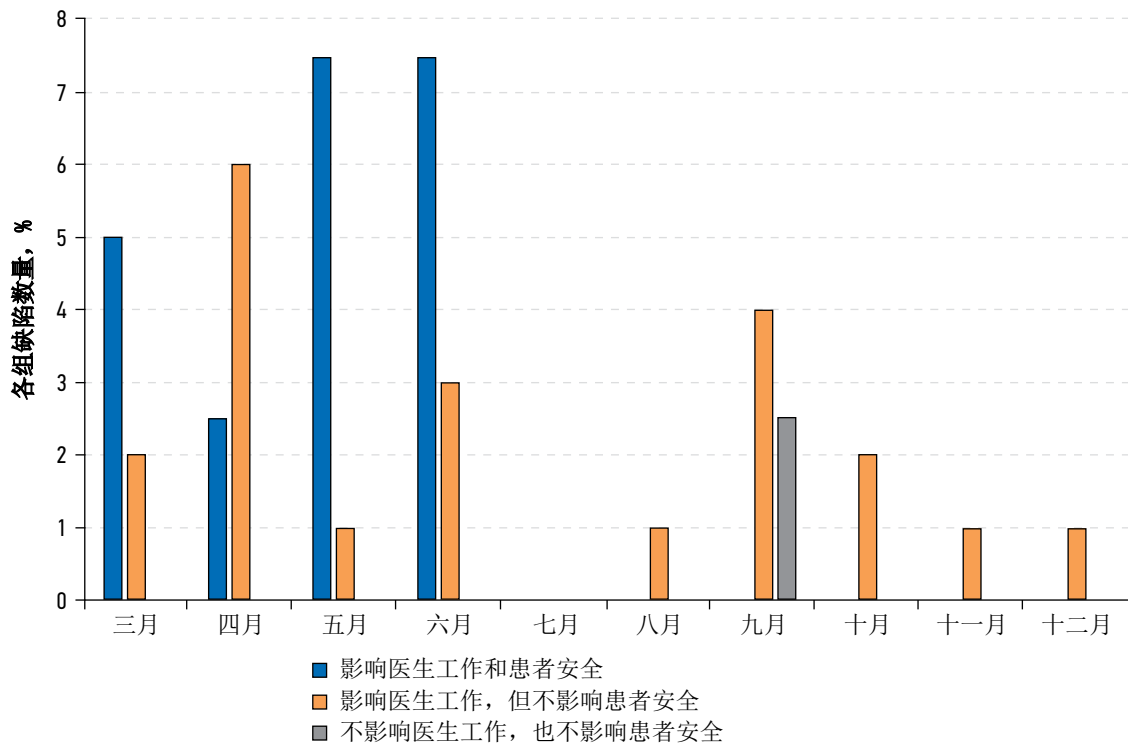


图7. “乳腺X线摄影”模式按组别和月份划分的缺陷数量变化情况。

陷在6月之后就不再被发现。到研究期结束时，影响医生工作，但不影响病人安全的缺陷也有下降趋势。

就“大脑CT”模式而言，最常出现的缺陷（影响医生工作，但不影响患者安全）并没有明显的下降趋势。

本文介绍的技术缺陷监测方法允许实现对算法技术稳定性的控制，这对于评估人工智能软件及其安全性具有重要的实际意义。正如我们在大脑CT分析数据的例子中看到的那样，在流程上控制人工智能软件运行的应用方法使我们能够发现技术缺陷并完善解决方案，最终提高了人工智能

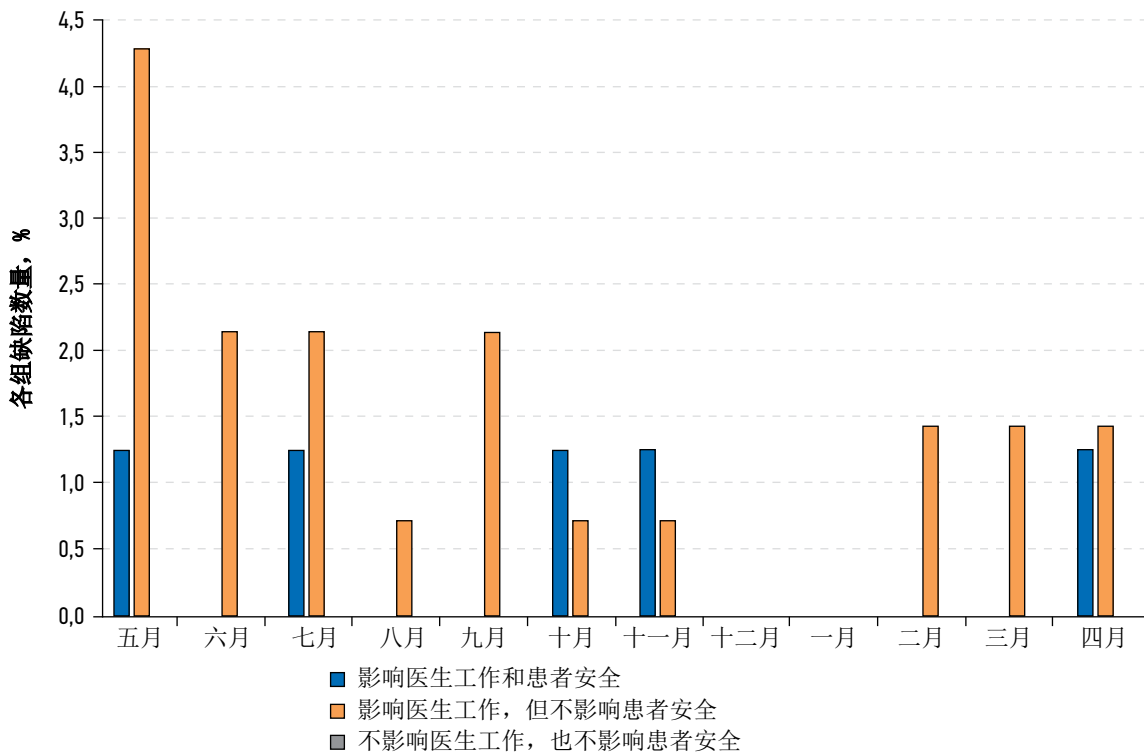


图8. “CT”模式按组别和月份划分的缺陷数量变化情况。

软件的技术稳定性。因此，所开发的方法被证明是提高人工智能软件技术稳定性的有效和通用工具。

结论

本文列出了人工智能软件实施过程中出现的主要技术缺陷，并介绍了基于定期随机对照测试的技术缺陷监控方法，以提高人工智能软件的技术稳定性。在识别技术缺陷时开发的测试人工智能软件的方法似乎是在实际临床实践中工作条件下测试人工智能软件的安全、质量和有效性监测的一部分。

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. Analysis of technological defects in computed tomography dataset with or without intracranial bleeding was funded

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Владимирский А.В., Васильев Ю.А., Арзамасов К.М. и др. Компьютерное зрение в лучевой диагностике: первый этап Московского эксперимента / под ред. Ю.А. Васильева, А.В. Владимирского. Издательские решения, 2022.
2. Ranschaert E.R., Morozov S., Algra P.R., editors. Artificial Intelligence in Medical Imaging. Berlin : Springer, 2019. doi: 10.1007/978-3-319-94878-2
3. Гусев А.В., Добридюк С.Л. Искусственный интеллект в медицине и здравоохранении // Информационное общество. 2017. № 4-5. С. 78–93.
4. Шутов Д.В., Шарова Д.Е., Абуладзе Л.П., Дроздов Д.В. Системы искусственного интеллекта в клинической физиологии: как сделать их обучение эффективным? // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 1. С. 81–88. doi: 10.17816/DD123559
5. Мелдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н. Искусственный интеллект в медицине: современное состояние и основные направления развития интеллектуальной диагностики // Лучевая диагностика и терапия. 2020. Т. 11, № 1. С. 9–17. doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-9-17
6. Recht M.P., Dewey M., Dreyer K., et al. Integrating artificial intelligence into the clinical practice of radiology: challenges and recommendations // European radiology. 2020. Vol. 30, N 6. P. 3576–3584. doi: 10.1007/s00330-020-06672-5
7. Larson D.B., Harvey H., Rubin D.L., et al. Regulatory Frameworks for Development and Evaluation of Artificial Intelligence-Based Diagnostic Imaging Algorithms: Summary and Recommendations // Journal of the American College of Radiology. 2021. Vol. 18, N 3 Pt A. P. 413–424. doi: 10.1016/j.jacr.2020.09.060
8. Zinchenko V., Chetverikov S., Ahmad E., et al. Changes in software as a medical device based on artificial intelligence technologies // International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. 2022. Vol. 17. P. 1969–1977. doi: 10.1007/s11548-022-02669-1
9. Nomura Y., Miki S., Hayashi N., et al. Novel platform for development, training, and validation of computer-assisted detection/diagnosis software // International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. 2020. Vol. 15, N 4. P. 661–672. doi: 10.1007/s11548-020-02132-z
10. Методические рекомендации по порядку проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий (в части программного обеспечения) для государственной регистрации в рамках национальной системы ФГБУ «ВНИИ-ИМТ» Росздравнадзора. Москва, 2021.
11. Pemberton H.G., Zaki L.A.M., Goodkin O., et al. Technical and clinical validation of commercial automated volumetric MRI tools for dementia diagnosis — a systematic review // Neuroradiology. 2021. Vol. 63. P. 1773–1789. doi: 10.1007/s00234-021-02746-3
12. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 51 от 26.01.2021 «Об утверждении порядка и условий проведения эксперимента по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы в 2021 году»
13. Четвериков С.Ф., Арзамасов К.М., Андрейченко А.Е., и др. Подходы к формированию выборки для контроля качества работы систем искусственного интеллекта в медико-биологических исследованиях // Современные технологии в медицине. 2023. Т. 15, № 2. С. 19. doi: 10.17691/stm2023.15.2.02
14. Зинченко В.В., Арзамасов К.М., Четвериков С.Ф., и др. Методология проведения пострегистрационного клинического мониторинга для программного обеспечения с применением технологий искусственного интеллекта // Современные технологии в медицине. 2022. Т. 14, № 5. С. 15–25. doi: 10.17691/stm2022.14.5.02
15. Altman D.G. Statistics and ethics in medical research: III How large a sample? // British medical journal. 1980. Vol. 281, N 6251. P. 1336. doi: 10.1136/bmj.281.6251.1336
16. Тыров И.А., Васильев Ю.А., Арзамасов К.М., и др. Оценка зрелости технологий искусственного интеллекта для здравоохранения: методология и ее применение на материалах Московского Эксперимента по компьютерному зрению в лучевой диагностике // Врач и информационные технологии. 2022. № 4. С. 76–92. doi: 10.25881/18110193_2022_4_76
17. Владимирский А.В., Гусев А.В., Шарова Д.Е., и др. Методика оценки уровня зрелости информационной системы для здравоохранения // Врач и информационные технологии. 2022. № 3. С. 68–84. doi: 10.25881/18110193_2022_3_68

18. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 03.11.2022 № 160 «Об утверждении порядка и условий проведения эксперимента по использованию инновационных технологий

в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы в 2022 году».

REFERENCES

- Vladimirskii AV, Vasil'ev YuA, Arzamasov KM, et al. *Computer Vision in Radiologic Diagnostics: the First Stage of Moscow experiment*. Vasil'ev YuA, Vladimirskii AV, editors. Publishing solutions; 2022. (In Russ).
- Ranschaert ER, Morozov S, Algra PR, editors. *Artificial Intelligence in Medical Imaging*. Berlin: Springer; 2019. doi: 10.1007/978-3-319-94878-2
- Gusev AV, Dobridnyuk SL. Artificial intelligence in medicine and healthcare. *Information Society Journal*. 2017;(4-5):78–93. (In Russ).
- Shutov DV, Sharova DE, Abuladze LR, Drozdov DV. Artificial intelligence in clinical physiology: How to improve learning agility. *Digital Diagnostics*. 2023;4(1):81–88. doi: 10.17816/DD123559
- Meldo AA, Utkin LV, Trofimova TN. Artificial intelligence in medicine: current state and main directions of development of the intellectual diagnostics. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020;11(1):9–17. doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-9-17
- Recht MP, Dewey M, Dreyer K, et al. Integrating artificial intelligence into the clinical practice of radiology: challenges and recommendations. *European radiology*. 2020;30(6):3576–3584. doi: 10.1007/s00330-020-06672-5
- Larson DB, Harvey H, Rubin DL, et al. Regulatory Frameworks for Development and Evaluation of Artificial Intelligence-Based Diagnostic Imaging Algorithms: Summary and Recommendations. *Journal of the American College of Radiology*. 2021;18(3 Pt A):413–424. doi: 10.1016/j.jacr.2020.09.060
- Zinchenko V, Chetverikov S, Ahmad E, et al. Changes in software as a medical device based on artificial intelligence technologies. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2022;17:1969–1977. doi: 10.1007/s11548-022-02669-1
- Nomura Y, Miki S, Hayashi N, et al. Novel platform for development, training, and validation of computer-assisted detection/diagnosis software. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2020;15(4):661–672. doi: 10.1007/s11548-020-02132-z
- Methodological recommendations on the procedure for expert examination of quality, efficiency and safety of medical devices (in terms of software) for state registration under the national system FGBU «VNIIMT» Roszdravnadzor. Moscow; 2021. (In Russ).
- Pemberton HG, Zaki LAM, Goodkin O, et al. Technical and clinical validation of commercial automated volumetric MRI tools for dementia diagnosis — a systematic review. *Neuroradiology*. 2021;63:1773–1789. doi: 10.1007/s00234-021-02746-3
- Order of the Moscow City Health Department No. 51 dated 26.01.2021 «On approval of the procedure and conditions for conducting an experiment on the use of innovative technologies in the field of computer vision to analyze medical images and further application in the health care system of the city of Moscow in 2021». (In Russ).
- Chetverikov SF, Arzamasov KM, Andreichenko AE, et al. Approaches to Sampling for Quality Control of Artificial Intelligence in Biomedical Research. *Modern Technologies in Medicine*. 2023;15(2):19. doi: 10.17691/stm2023.15.2.02
- Zinchenko VV, Arzamasov KM, Chetverikov SF, et al. Methodology for Conducting Post-Marketing Surveillance of Software as a Medical Device Based on Artificial Intelligence Technologies. *Modern Technologies in Medicine*. 2022;14(5):15–25. doi: 10.17691/stm2022.14.5.02
- Altman DG. Statistics and ethics in medical research: III How large a sample? *British medical journal*. 1980;281(6251):1336. doi: 10.1136/bmj.281.6251.1336
- Tyrov IA, Vasilyev YuA, Arzamasov KM, et al. Assessment of the maturity of artificial intelligence technologies for healthcare: methodology and its application based on the use of innovative computer vision technologies for medical image analysis and subsequent applicability in the healthcare system of Moscow. *Medical Doctor and IT*. 2022;4(4):76–92. doi: 10.25881/18110193_2022_4_76
- Vladimirsky AV, Gusev AV, Sharova DE, et al. Health Information System Maturity Assessment Methodology. *Medical Doctor and IT*. 2022;3(3):68–84. doi: 10.25881/18110193_2022_3_68
- Order of the Moscow City Health Department No. 160 dated 03.11.2022 «On Approval of the Procedure and Conditions for Conducting an Experiment on the Use of Innovative Technologies in Computer Vision for Analyzing Medical Images and Further Application in the Moscow City Health Care System in 2022». (In Russ).

AUTHORS' INFO

* Viktoria V. Zinchenko;

address: 24-1 Petrovka str., 1127051, Moscow, Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-2307-725X;
eLibrary SPIN: 4188-0635;
e-mail: ZinchenkoVV1@zdrav.mos.ru

Kirill M. Arzamasov, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-7786-0349;
eLibrary SPIN: 3160-8062;
e-mail: ArzamasovKM@zdrav.mos.ru

ОБ АВТОРАХ

* Зинченко Виктория Валерьевна;

адрес: Российская Федерация, 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1;
ORCID: 0000-0002-2307-725X;
eLibrary SPIN: 4188-0635;
e-mail: ZinchenkoVV1@zdrav.mos.ru

Арзамасов Кирилл Михайлович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-7786-0349;
eLibrary SPIN: 3160-8062;
e-mail: ArzamasovKM@zdrav.mos.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Elena I. Kremneva, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-9396-6063;

eLibrary SPIN: 8799-8092;

e-mail: KremnevaEI@zdrav.mos.ru

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

ORCID: 0000-0002-2990-7736;

eLibrary SPIN: 3602-7120;

e-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru

Yuriy A. Vasilev, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-0208-5218;

eLibrary SPIN: 4458-5608;

e-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru

Кремнева Елена Игоревна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-9396-6063;

eLibrary SPIN: 8799-8092;

e-mail: KremnevaEI@zdrav.mos.ru

Владзimirский Антон Вячеславович, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-2990-7736;

eLibrary SPIN: 3602-7120;

e-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru

Васильев Юрий Александрович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-0208-5218;

eLibrary SPIN: 4458-5608;

e-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD546163>

Трудности диагностики миокардита: клинический случай

Н.Г. Потешкина^{1,2}, Е.А. Ковалевская^{1,2}, В.Е. Сеницын³, Е.А. Мершина³,
Д.А. Филатова³, Г.Б. Селиванова¹, Я.Р. Шашкина²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация;

² Городская клиническая больница №52, Москва, Российская Федерация;

³ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Миокардит нередко является трудным для диагностики заболеванием сердца. Сложности его диагностики объясняются неспецифической симптоматикой или «стёртой» клинической картиной, отсутствием патогномичных признаков при физикальном обследовании, а также тем обстоятельством, что эндомиокардиальная биопсия, являющаяся «золотым стандартом» диагностики, — это инвазивная процедура, которая проводится по строгим показаниям ограниченному количеству пациентов. Тем не менее, по мере развития лучевой диагностики у клиницистов появилась возможность неинвазивной диагностики симптомов воспалительного поражения миокарда, в том числе отёка и миокардиального фиброза, с помощью магнитно-резонансной томографии сердца.

В статье представлен клинический случай пациента молодого возраста с симптомами острого коронарного синдрома, у которого при этом не было выявлено признаков поражения коронарных артерий. С учётом повышения активности кардиоспецифических ферментов и уровней маркёров воспаления, выраженных изменений на электрокардиографии с положительной динамикой, а также факта перенесённой накануне инфекции, был заподозрен миокардит. В результате проведения магнитно-резонансной томографии сердца в динамике диагноз был подтверждён. Таким образом, показана роль визуализирующей методики для дифференциальной диагностики ишемического и воспалительного поражения сердца.

Ключевые слова: миокардит; магнитно-резонансная томография; электрокардиография; тропонин; клинический случай.

Как цитировать:

Потешкина Н.Г., Ковалевская Е.А., Сеницын В.Е., Мершина Е.А., Филатова Д.А., Селиванова Г.Б., Шашкина Я.Р. Трудности диагностики миокардита: клинический случай // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 605–615. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD546163>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD546163>

Difficulties in myocarditis diagnosis: a case report

Natalia G. Poteshkina^{1,2}, Elena A. Kovalevskaya^{1,2}, Valentin E. Sinitsyn³,
Elena A. Mershina³, Daria A. Filatova³, Galina B. Selivanova¹, Yavilika R. Shashkina²

¹The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation;

²Moscow City Hospital 52, Moscow, Russian Federation;

³Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Myocarditis is often difficult to diagnose. The diagnostic difficulties include nonspecific symptoms or a “vague” clinical picture, absence of pathognomonic signs during physical examination, and endomyocardial biopsy, which is the “gold standard” of diagnosis of myocarditis, being an invasive procedure that is performed under strict indications in certain patients. Nevertheless, as radiology is rapidly developing, clinicians are now able to noninvasively diagnose symptoms of inflammatory myocardial damage, including edema and myocardial fibrosis, using cardiac magnetic resonance imaging. This article presents the clinical case of a young patient with symptoms of acute coronary syndrome, who showed no evidence of coronary artery disease. Myocarditis was suspected because of increased activity of cardiospecific enzymes and high levels of inflammatory markers, pronounced electrocardiography changes with positive dynamics, and recent infection. Magnetic resonance imaging was used to confirm myocarditis diagnosis. Thus, this case study demonstrates the role of imaging techniques in the differential diagnosis of ischemic and inflammatory heart diseases.

Keywords: myocarditis; magnetic resonance imaging; electrocardiography; troponin; case report.

To cite this article

Poteshkina NG, Kovalevskaya EA, Sinitsyn VE, Mershina EA, Filatova DA, Selivanova GB, Shashkina YaR. Difficulties in myocarditis diagnosis: a case report. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):605–615. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD546163>

Received: 14.07.2023

Accepted: 31.08.2023

Published online: 14.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD546163>

心肌炎的诊断难题：临床病例

Natalia G. Poteshkina^{1,2}, Elena A. Kovalevskaya^{1,2}, Valentin E. Sinitsyn³,
Elena A. Merzhina³, Daria A. Filatova³, Galina B. Selivanova¹, Yavilika R. Shashkina²

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation;

² Moscow City Hospital 52, Moscow, Russian Federation;

³ Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center, Moscow, Russian Federation

简评

心肌炎通常是一种难以诊断的心脏病。非特异性症状或不明显的临床表现、体格检查中缺乏病理征象都是诊断困难的原因。心内膜活检（诊断的“金标准”）是一种侵入性手术，这也是诊断困难的原因。只有在严格的适应症下，才会对少数患者实施这种手术。不过，随着放射诊断技术的发展，医生现在有机会对炎症性心肌损伤症状（包括水肿和心肌纤维化）进行非侵入性诊断。这种诊断是通过心脏磁共振成像（MRI）进行的。

文章介绍一个年轻患者的临床病例，该患者有急性冠状动脉综合症的症状。但是没有发现冠状动脉损伤的迹象。观察到的是，心脏特异性酶活性和炎症标志物的水平升高，心电图检查出现明显变化并呈正方向变动。此外，还注意到患者以前曾感染过病毒。考虑到这些情况，怀疑是心肌炎。心脏动态磁共振成像结果证实了这一诊断。由此可见，本文强调了成像技术在鉴别诊断缺血性和炎症性心脏病变中的作用。

关键词： 心肌炎；磁共振成像；心电图检查；肌钙蛋白；临床病例。

引用本文：

Poteshkina NG, Kovalevskaya EA, Sinitsyn VE, Merzhina EA, Filatova DA, Selivanova GB, Shashkina YaR. 心肌炎的诊断难题：临床病例. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):605–615. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD546163>

收到：14.07.2023

接受：31.08.2023

发布日期：14.09.2023

背景

急性心肌炎是指心肌突发性炎症损伤，全球每年每10万人中约有4至4人患此病，急性心肌炎的死亡率为1-7%[1]。因此，及时诊断以确定预后和治疗策略是临床医生的一项极其重要的任务。

起病时症状不明显，缺乏心肌炎的特异性临床表现，体格检查时变化极小[2]，作为“诊断金标准”的心肌内膜活检很少进行，导致在实际临床实践中对这种疾病的诊断率偏低[3]。

尽管如此，心肌炎的诊断标准，比如是否存在临床和/或实验室证据证明的先前感染，以及再次出现心肌损伤的临床和诊断体征，并没有失去其相关性[4]。

临床症状：

- 胸痛；
- 原因不明的心律失常；
- 心力衰竭症状；
- 晕厥和/或预防性猝死（复苏成功）；
- 心源性休克发生时没有冠状动脉（coronary artery, CA）损害和其他可能导致该病症的心血管疾病。

诊断标准：

- 实验室，推荐等级C (grade of recommendation, GoR)，证据水平5 (level of evidence, LoE)：
 - 水平提高；
 - 肌钙蛋白T和I；
 - 乳酸脱氢酶；
 - 肌酸激酶-MB (CK-MB)；
 - 脑钠肽 (NT-proBNP)；
 - 血清中的心脏自身抗体。
- 仪器诊断：
 - 心电图，推荐等级C，证据水平4：阻塞、心律失常、ST-T段变化；
 - 超声心动图，推荐等级A，证据水平5：功能和/或结构变化；
 - 心脏磁共振钆 (magnetic resonance imaging, MRI)，推荐等级A，证据水平2：心肌水肿和/或晚期造影剂增强；

- 形态学，推荐等级C，证据真实度级别4：心内膜活检结果。

由于心肌炎起病时无特异性症状和（或）病程无症状，其发病率被低估，因此，每一个临床病例都值得关注，以便及早诊断这种疾病。

病历介绍

患者M.，33岁，无心血管疾病合并症和遗传病，不吸烟，平时喜欢运动，因疑似急性冠状动脉综合征伴有ST段抬高而被送往心脏重症监护室住院治疗。入院时，他主诉胸骨后有“刺痛和烧灼感”的剧烈疼痛。

病史

住院前两天，晚上休息时，第一次出现所描述的疼痛，持续一个多小时，然后自行缓解。

第二天晚上，再次出现类似的疼痛，但疼痛综合征持续的时间更长。急诊医疗队记录的心电图显示为心房下部心律，心率（HR）为55次/分。在II、III、aVF、V5-6导联中，ST段抬高，最高达2毫米；在aVR、aVL导联中，ST段压低（图1）。

由于胸骨后有明显的疼痛综合征，且发现心电图有变化，因此入院前进行了治疗：静脉注射吗啡10毫克、氯吡格雷600毫克、乙酰水杨酸250毫克。

观察

入院时：意识清楚；可与病人接触、体力充足、有方向感。皮肤颜色正常，湿度正常。主要指标：

- 体温：36.8℃；
- 皮下脂肪层中等发达，体重指数27.6千克/平方米，无外周水肿；
- 静息呼吸频率：每分钟16次；
- 饱和度：在大气中为98%；
- 血压：130/80毫米汞柱；
- 心率：每分钟100次，节律正确。

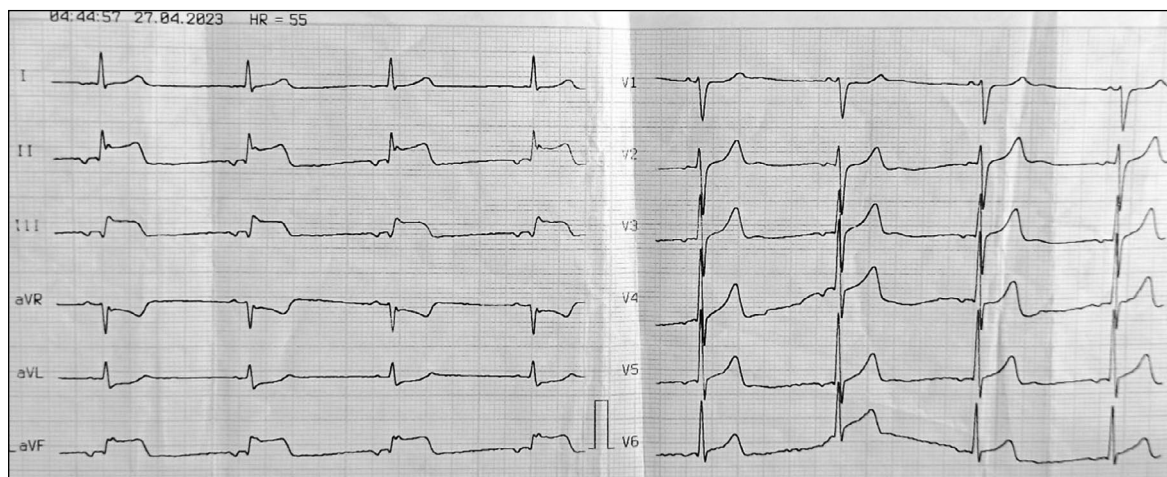


图1. 患者M. 入院前的心电图。

表1. 患者M的实验室数据

指标	结果	正常值
血红蛋白, 克/升	140	130 - 160
红细胞, 10^{12} /升	5.04	4.00 - 5.00
白细胞, 10^9 /升	6.5	4,00 - 9,00
淋巴细胞, 10^9 /升	2.5	2.0 - 6.5
C反应蛋白, 毫克/升	10.45*	小于6
天冬氨酸氨基转移酶单位/升	65*	小于50
肌酸激酶MB同工酶, 单位/升	1.0	小于25
抗链球菌素OhGE/毫升	738.9*	小于200
心磷脂总抗体, 国际单位/升	1.7	小于12
dsDNA抗体 (IgG), 国际单位/毫升	2.6	小于20.0
抗核抗体 (半定量)	0.2	小于1.0
肌钙蛋白I (定量), 纳克/毫升	2.6*	小于0.2
NT-proBNP	54	0 - 125

第五肋间隙位置的相对心钝的左边界距左锁骨中线向内1.5厘米, 右边界位于胸骨右缘, 上边界位于第三肋间隙。

音调的生理重音得以保留。听不到噪音。肺部有水泡状呼吸, 未听到啰音。腹部柔软、无痛, 肝脏未肿大(库尔洛夫正常值为 $10 \times 8 \times 7$ 厘米), 未触及脾脏。大便和利尿正常。

血液分析显示, C反应蛋白、抗溶血素O和肌钙蛋白I的浓度升高, 天冬氨酸氨基转移酶活性升高(表1)。

入院时的临床表现、心电图变化和心脏特异性酶水平升高被解释为ST段抬高型心肌梗死。

急诊冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)显示, 左侧冠状动脉池(图2, a)和右侧冠状动脉池(图2, b)的冠状动脉通道未发现狭窄病变, 但有中度外周血管痉挛迹象(图2)。

超声心动图显示, 左心室射血分数(ejection fraction, EF)为60%。未发现局部收缩性受损

区域。左心室舒张功能未受损伤。未发现左心室心肌肥厚。心腔没有扩张。右心室的心肌收缩功能得到保留。肺动脉收缩压为23毫米汞柱。三尖瓣反流0-1度。心包片有所增厚。

根据日常心电图监测数据:

- 基本节律: 窦性心律、窦性心动过速、中度窦性心动过缓、窦性心律不齐;
- 平均心率: 73次/分钟;
- 最大心率(平均): 111次/分钟;
- 最小心率(平均): 53次/分钟;
- 三个单次室上性期外收缩, 没有超过2秒的心律停顿;
- ST段抬高0.2-1.0毫米(1个通道)。

治疗

患者接受了血管紧张素转换酶抑制剂、小皮质激素受体拮抗剂和 β 肾上腺素受体阻滞剂的

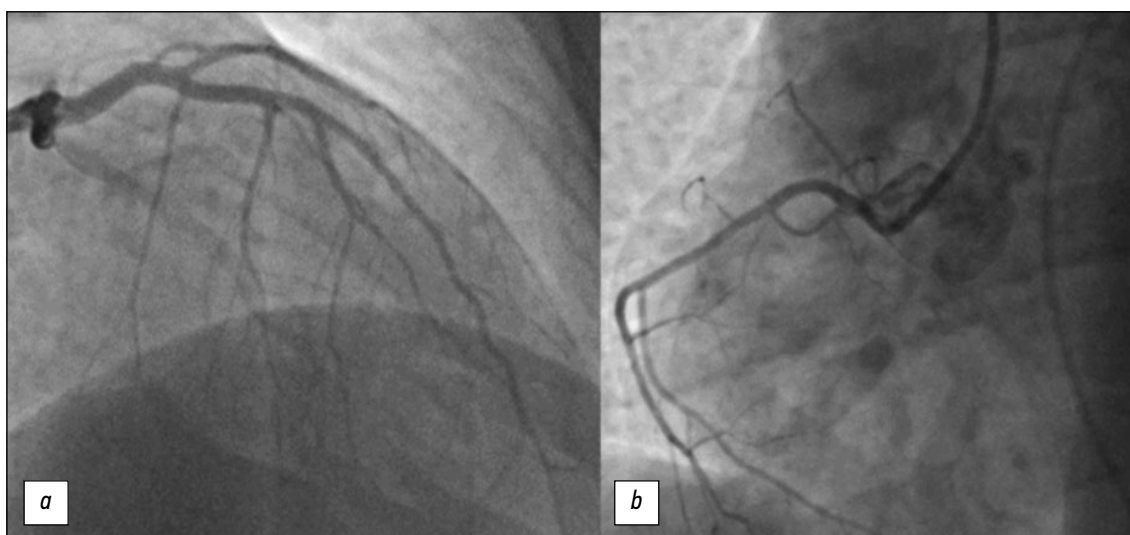


图2. 患者M. 的冠状动脉造影: a——左冠状动脉; b——右冠状动脉。

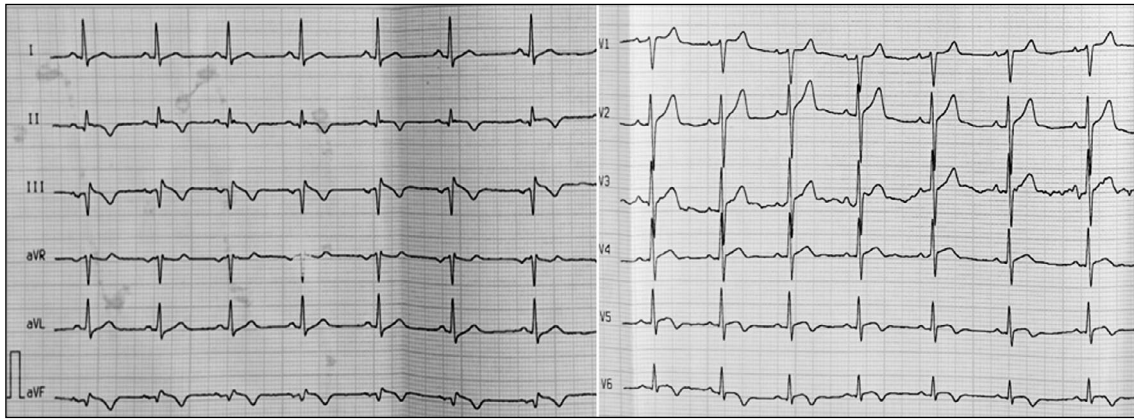


图3. 患者M. 的动态心电图。

治疗，病情有所好转，胸骨后疼痛无复发。10天内，肌钙蛋白I浓度和炎症标志物水平恢复正常。

根据心电图数据（图3）可以观察到积极的动态变化：

- 左心室膈后壁和侧壁-在qR_{II}、qR_{III}、qr_{aVF}导联出现病灶性心肌变化；
- II、III、aVF、V4-6导联ST段抬高达0.8毫米（动态回归超过初始段的50%），II、III、aVF、V5-6导联形成负T牙。

临床诊断

因此，在胸骨后剧烈疼痛综合征的年轻患者身上，超声心动图显示了完整的冠状动脉和保留的左心室射血分数，并且没有局部/弥漫性收缩力异常。同时，肌钙蛋白、抗链球菌溶血素O、天冬氨酸氨基转移酶和C 反应蛋白水平的最初升高，以及心电图上明显的阳性动态变化引起了注意，因此讨论了心肌炎的诊断。

经详细询问得知，患者在入院前10-12天曾出现咽喉痛和38℃以上发热（连续3天）。通过聚合酶链反应对冠状病毒感染的鼻咽拭子检测呈阴性。在门诊阶段进行的抗菌治疗取得了积极效果，发烧和咽痛症状有所缓解。

考虑到感染与疾病临床表现的时间关系、心电图上无冠状动脉病变的假性梗死改变以及心脏特异性酶活性的升高，急性心肌炎的可能性很高。为了确诊，使用含钆造影剂对心脏进行了磁共振成像检查。

根据心脏造影磁共振成像对心脏的检查，心腔没有扩大：

- 左心室舒张末期内径大小（end-diastolic dimension, EDD）：52毫米；
- 指数化的左心室舒张末期容积：59毫升/平方米（正常值：59毫升/平方米）；
- 右心室舒张末期内径大小：43毫米；
- 指数化右心室IDV：72毫升/平方米（正常值：57-109毫升/平方米）；
- 左心房尺寸：41毫米，右心房尺寸：48毫米。

右心室心肌厚度为3-4毫米。未发现局部隆起区域和右心室游离壁运动障碍区域。

左心室心肌无肥厚：基底段和中段厚度不超过10毫米，心尖段厚度为4-5毫米；左心室心肌指数为56克/平方米（正常值：41-86克/平方米）。收缩期左心室心肌均匀增厚，未发现左心室节段性心肌收缩力异常。左心室整体收缩力没有降低，左心室射血分数值为64%。

心腔内没有血栓。二尖瓣反流1级。三尖瓣反流1级。胸主动脉轮廓光滑，没有增宽，管腔内血流信号均匀。肺动脉及其分支没有增宽。上下腔静脉没有增宽。心包腔内左心室基底侧段和左心室中部水平有“微量”游离液体。心包片未增厚，未形成对比。无胸腔积水。

心肌有炎症病变的迹象：在左心室的基底段、中外侧段和下段出现早期和延迟对比区，并向心尖下段过渡（图4，a-c），这些段还出现了心肌水肿的迹象（图5，a）。

心脏磁共振成像结论：磁共振成像显示心肌炎处于亚急性早期阶段（左心室下壁和侧壁出现早期和延迟心肌对比区，伴有水肿迹象）。

因此，根据临床、病理、实验室和仪器数据，诊断结果为：急性感染性过敏性心肌炎，假性冠状动脉临床变异型，亚急性病程。紧急冠状动脉造影：冠状动脉无狭窄病变。

根据Mayo诊所的心肌炎分类[5]，基于对初始病情的评估，患者发生心血管并发症的风险较低，预后良好（表2）。然而，根据心脏磁共振成像数据，可以将其归为中度风险组。

患者病情好转后出院，医生建议继续接受处方治疗，并在动态情况下重复心脏磁共振成像检查。

1个半月后，根据造影剂对心脏的磁共振成像检查，心外膜下延迟造影剂在基底段和中下段保留了相同范围的区域（见图4，d-f）；在这些区段没有发现心肌水肿的迹象（图5，b）。

讨论

欧洲心脏病学会的建议[6]和俄罗斯心肌炎诊断临床指南[4]都强调了心脏磁共振成像的有效性。为此，制定了最初于2009年发布的

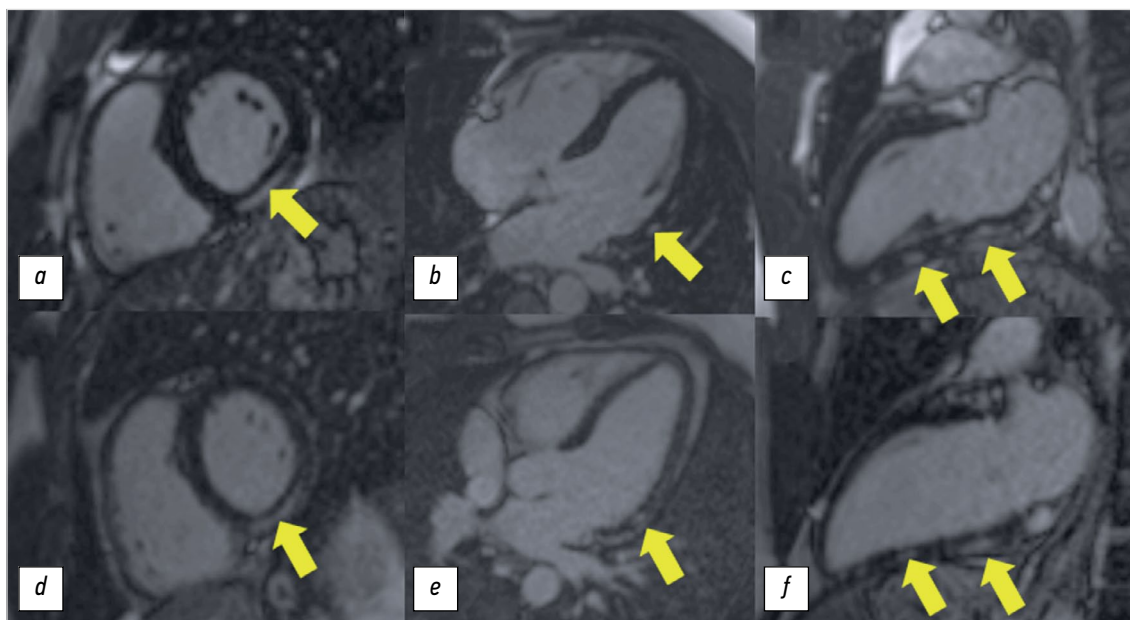


图4. 使用含钆对比增强剂的延迟对比模式下的心脏磁共振成像（使用对比剂后 7-15分钟），Flash 2D Inversion Recovery反转恢复脉冲序列：*a*和*d*——基底段短左心室轴；*b*和*e*——长左心室轴，四腔投影；*c*和*f*——长左心室轴，两腔投影。上行，*a-c*——最初心脏的磁共振成像：心外膜下对比区（黄色箭头）位于左心室基底段、中外侧段和下段，并向心尖下段过渡；下行，*d-f*——1.5个月后的动态心脏磁共振成像：延迟对比区域保留了相同位置和强度。

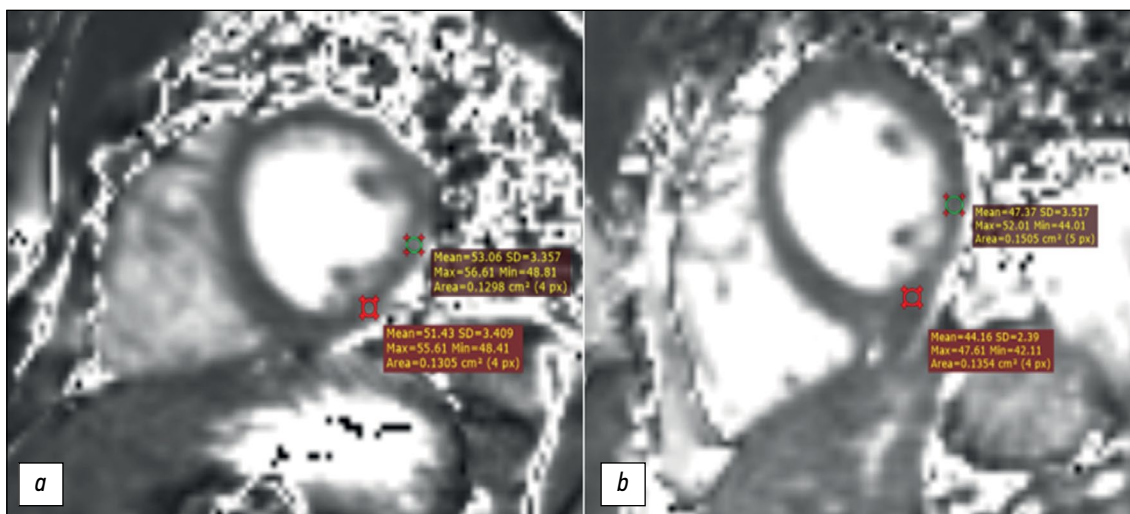


图5. 在T2映射模式下沿左心室短轴基底段的心脏磁共振成像：*a*——最初的心脏磁共振成像：在下段和外侧下段区域，T2松弛时间增加 (>50毫秒)，表明存在水肿；*b*——1个半月后的动态心脏磁共振成像：原生T2参数在正常值范围内 (<50毫秒)。数字表示以毫秒为单位的T2松弛时间值。

表2. 心肌炎首发的临床变种 (Mayo诊所)

低风险	中等风险 (灰色地带)	高风险
胸痛	中度明显的持续性心肌结构和功能变化	严重的持续性左心室功能障碍和循环衰竭
室上性心律失常	不稳定室性心律失常	危及生命的心律失常
房室传导阻滞	危及生命的心律和传导障碍不记录	房室传导持续阻滞
保留的左心室射血分数		
对治疗的快速反应 (1-4 周)	在心腔未重塑的情况下心肌晚期钆蓄积	反复晕厥
预后良好	预后不确定	预后不良

Lake-Louise标准。该标准当时包括评估T2加权成像和“短T1反转恢复”序列上的信号高强度等特征，以及非冠状动脉型造影剂的延迟蓄积[7]。

由于原有Lake-Louise标准的有效性因上述性状定性评价的主观性而受到限制，因此2018年对该标准进行了修订，并辅以参数图谱，可对区域和全局心肌T1和T2松弛时间以及细胞外容积 (extracellular volume, ECV) 进行定量评估。因此，与旧标准相比，新的Lake-Louise标准具有更高的敏感性和特异性 (分别为88%和96%) [8]。

炎症性心脏病的确诊至少要满足每一类中的一项标准：

- 基于T2加权成像数据的心肌水肿征象 (T2加权成像上的心肌高密度或T2舒张指数值较高) [9];
- 基于T1加权成像的心肌损伤迹象 (非缺血性延迟对比模式或T1舒张指数和/或细胞外容积的高值) [10]。

如果只有一种标记物存在，且有临床和/或实验室表现，则可考虑诊断为炎症性心肌损伤，但在这种情况下磁共振成像的特异性较低。炎症性心脏病的其他征象包括收缩功能障碍 (运动功能减退或丧失区域) 和心包炎征象 (心包片状造影剂积聚)。值得注意的是，只有在存在炎症性心脏损害的症状和体征的情况下，才有理由使用这些标准，而不能将其作为无症状人群的筛查方法 [11, 12]。

在本文讨论的临床病例中，使用造影剂的心脏磁共振成像能够证实临床诊断。根据磁共振成像数据，患者最初具备上述心肌炎诊断标准之

一 (T2映射显示心肌水肿，延迟钆增强显示非缺血性心肌损伤)。1.5个月后的磁共振成像数据显示，心肌水肿迹象消失，这表明心肌的急性炎症过程已经消退。

结论

因此，心脏核磁共振成像 (带对比剂) 作为对炎症性心肌病进行初步诊断和动态判断一种信息量很大的成像方法可以明确核实诊断。

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. 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. Poteskina N.G. — development of the article concept, text writing; Kovalevskaya E.A. — text writing and reviewing, Sinitsyn V.E. — development of the article concept, approval of the final version of the text, Mershina E.A. — approval of the final version of the text, Filatova D.A. — text writing and reviewing, Selivanova G.B. — text writing and reviewing, Shashkina Y.R. — text writing and reviewing.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Digital Diagnostics Journal.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ammirati E., Moslehi J.J. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review // *JAMA*. 2023. Vol. 329, N 13. P. 1098–1113. doi: 10.1001/jama.2023.3371
2. Caforio A.L.P., Calabrese F., Angelini A., et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis // *European Heart Journal*. 2007. Vol. 28, N 11. P. 1326–1333. doi: 10.1093/eurheartj/ehm076
3. Leone O., Veinot J.P., Angelini A., et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology // *Cardiovascular Pathology*. 2012. Vol. 21, N 4. P. 245–274. doi: 10.1016/j.carpath.2011.10.001
4. Арутюнов Г.Б., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М., и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, №11. С. 4790. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4790
5. Schultz J.C., Hilliard A.A., Cooper L.T., et al. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis // *Mayo Clinic Proceedings*. 2009. Vol. 84, N 11. P. 1001–1009. doi: 10.1016/s0025-6196(11)60670-8
6. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34, N 33. P. 2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/ehs210
7. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper // *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. Vol. 53, N 17. P. 1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007
8. Tijmes F.S., Thavendirathan P., Udell J.A., et al. Cardiac MRI Assessment of Nonischemic Myocardial Inflammation: State of the Art Review and Update on Myocarditis Associated with COVID-19 Vaccination // *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2021. Vol. 3, N 6. P. e210252. doi: 10.1148/ryct.210252
9. Srichai M.B., Lim R.P., Lath N., et al. Diagnostic performance of dark-blood T2-weighted CMR for evaluation of acute myocardial injury // *Investigative Radiology*. 2013. Vol. 48, N 1. P. 24–31. doi: 10.1097/rli.0b013e3182718672
10. Galán-Arriola C., Lobo M., Vilchez-Tschischke J.P., et al. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 73, N 7. P. 779–791. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.046

11. Благова О.В., Павленко Е.В., Вариончик Н.В., и др. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 2. С. 44–52. doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-44-52

12. Филатова Д.А., Мершина Е.А., Синицын В.Е. Поражение сердца при COVID-19: вопросы патогенеза и диагностики // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 2. С. 156–169. doi: 10.17816/DD284706

REFERENCES

1. Ammirati E, Moslehi JJ. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. *JAMA*. 2023;329(13):1098–1113. doi: 10.1001/jama.2023.3371

2. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *European Heart Journal*. 2007;28(11):1326–1333. doi: 10.1093/eurheartj/ehm076

3. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(4):245–274. doi: 10.1016/j.carpath.2011.10.001

4. Arutyunov GB, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4790. (In Russ) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4790

5. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, et al. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84(11):1001–1009. doi: 10.1016/s0025-6196(11)60670-8

6. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/ehz210

7. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(17):1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007

8. Tijmes FS, Thavendiranathan P, Udell JA, et al. Cardiac MRI Assessment of Nonischemic Myocardial Inflammation: State of the Art Review and Update on Myocarditis Associated with COVID-19 Vaccination. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2021;3(6):e210252. doi: 10.1148/ryct.210252

9. Srichai MB, Lim RP, Lath N, et al. Diagnostic performance of dark-blood T2-weighted CMR for evaluation of acute myocardial injury. *Investigative Radiology*. 2013;48(1):24–31. doi: 10.1097/rli.0b013e3182718672

10. Galán-Arriola C, Lobo M, Vilchez-Tschischke JP, et al. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(7):779–791. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.046

11. Blagova OV, Pavlenko EV, Varionchik NV, et al. Myocarditis as a legitimate phenomenon in patients with primary noncompaction myocardium: diagnosis, treatment and impact on outcomes. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(2):44–52. (In Russ) doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-44-52

12. Filatova DA, Meršina EA, Sinitsyn VE. COVID-19-related cardiac lesion: The questions of pathogenesis and diagnostics. *Digital Diagnostics*. 2023;4(2):156–169. (In Russ) doi: 10.17816/DD284706

AUTHORS' INFO

* **Natalia G. Poteshkina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: Moscow, Barrikadnaya str, 2/1, 123242 Russian Federation; ORCID: 0000-0001-9803-2139; eLibrary SPIN: 2863-4840; e-mail: nat-pa@yandex.ru

Elena A. Kovalevskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant professor; ORCID: 0000-0002-0787-4347; eLibrary SPIN: 8853-2700; e-mail: tolyaaa@mail.ru

Valentin E. Sinitsyn, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0002-5649-2193; eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

Elena A. Meršina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant professor; ORCID: 0000-0002-1266-4926; eLibrary SPIN: 6897-9641; e-mail: vsini@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Потешкина Наталия Георгиевна**, д-р мед. наук, профессор; адрес: 123242 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID: 0000-0001-9803-2139; eLibrary SPIN: 2863-4840; e-mail: nat-pa@yandex.ru

Ковалевская Елена Анатольевна, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-0787-4347; eLibrary SPIN: 8853-2700; e-mail: tolyaaa@mail.ru

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5649-2193; eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

Мершина Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-1266-4926; eLibrary SPIN: 6897-9641; e-mail: vsini@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Daria A. Filatova, MD;
ORCID: 0000-0002-0894-1994;
eLibrary SPIN: 2665-5973;
e-mail: dariafilatova.msu@mail.ru

Galina B. Selivanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-2980-9754;
eLibrary SPIN: 9711-5041;
e-mail: galina.selivanova@rambler.ru

Yavilika R. Shashkina, MD;
ORCID: 0000-0002-2194-0785;
eLibrary SPIN: 6091-0911;
e-mail: yavilika-medik@mail.ru

Филатова Дарья Андреевна;
ORCID: 0000-0002-0894-1994;
eLibrary SPIN: 2665-5973;
e-mail: dariafilatova.msu@mail.ru

Селиванова Галина Борисовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-2980-9754;
eLibrary SPIN: 9711-5041;
e-mail: galina.selivanova@rambler.ru

Шашкина Явилка Романовна;
ORCID: 0000-0002-2194-0785;
eLibrary SPIN: 6091-0911;
e-mail: yavilika-medik@mail.ru;

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD508786>

Симптом «рисовых телец» при магнитно-резонансной томографии плечевого сустава у пациентки с ревматоидным артритом

С.Ф. Агеева, Д.А. Филатова, Е.А. Мершина, В.Е. Сеницын

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Симптом «рисовых телец» при магнитно-резонансной томографии плечевого сустава у пациентов с ревматоидным артритом — редкая, но специфическая находка, характеризующаяся наличием в синовиальной жидкости сустава, синовиальных сумках или влагаллицах множественных мелких округлых структур, схожих друг с другом, похожих на зёрнышки риса. Этиология «рисовых телец» до сих пор окончательно не ясна. Предполагается, что они образуются в результате микроинфарктов синовиальной оболочки у пациентов с ревматоидным артритом или некоторыми другими воспалительными заболеваниями суставов. Клинически наличие «рисовых телец» может вызывать у пациента болевой синдром, однако так происходит не всегда. Среди методов лучевой диагностики ведущей ролью для выявления «рисовых телец» обладает магнитно-резонансная томография.

В данной статье представлено описание клинического случая выявления этого симптома при магнитно-резонансной томографии плечевого сустава у пациентки с длительным анамнезом ревматоидного артрита, обратившейся в связи с безболезненным увеличением в объёме левого плеча. Выполненные исследования (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография левого плечевого сустава) позволили обнаружить симптом «рисовых телец» как проявление основного заболевания и определить дальнейшую тактику лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; плечевой сустав; рисовые тельца; магнитно-резонансная томография; компьютерная томография; клинический случай.

Как цитировать:

Агеева С.Ф., Филатова Д.А., Мершина Е.А., Сеницын В.Е. Симптом «рисовых телец» при магнитно-резонансной томографии плечевого сустава у пациентки с ревматоидным артритом // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, №4. С. 616–624. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD508786>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD508786>

“Rice bodies” symptoms on magnetic resonance imaging of the shoulder in a patient with rheumatoid arthritis

Sofia F. Ageeva, Daria A. Filatova, Elena A. Mershina, Valentin E. Sinitsyn

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The “rice bodies” symptom on magnetic resonance imaging of the shoulder joint in patients with rheumatoid arthritis is a rare but specific finding characterized by the presence of multiple small, round, rice-grain-like structures in the synovial fluid of the joint, synovial pouches, or sheaths. The etiology of the “rice bodies” is still not fully understood. They are suggested as the result of microinfarcts of the synovial membrane in patients with rheumatoid arthritis or other inflammatory joint diseases. Clinically, the “rice bodies” symptom may cause pain, but not in every case. Among radiological diagnostic methods, magnetic resonance imaging is the leading method for the detection of rice bodies. This article presents a clinical case of “rice bodies” symptoms diagnosed by magnetic resonance imaging in a patient with a long history of rheumatoid arthritis who presented with a painless enlargement in the left shoulder. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the left shoulder could detect “rice bodies” as a manifestation of an underlying disease and determine further treatment techniques.

Keywords: rheumatoid arthritis; shoulder joint; rice bodies; magnetic resonance imaging; computed tomography; case report.

To cite this article

Ageeva SF, Filatova DA, Mershina EA, Sinitsyn VE. “Rice bodies” symptoms on magnetic resonance imaging of the shoulder in a patient with rheumatoid arthritis. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):616–624. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD508786>

Received: 26.06.2023

Accepted: 05.09.2023

Published online: 14.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD508786>

类风湿性关节炎患者肩关节磁共振成像上的米粒体症状

Sofia F. Ageeva, Daria A. Filatova, Elena A. Mershina, Valentin E. Sinitsyn

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

简评

类风湿性关节炎患者肩关节磁共振成像（MRI）上的米粒体症状是一种罕见但特殊的发现。其特征是关节滑液、滑膜囊或滑膜鞘中出现多个圆形小结构。这些结构彼此相似，就像米粒一样。米粒体的成因至今不明。据推测，米粒体是因类风湿性关节炎或其他炎症性关节病患者滑膜微梗塞而形成的。在临床上，米粒体的存在可能会使患者感到疼痛。然而，情况并非总是如此。在放射诊断方法中，磁共振成像在检测米粒体方面发挥着主导作用。

本文介绍一例在肩关节磁共振成像中发现该症状的临床病例。该症状是在一名有长期类风湿性关节炎病史的患者身上发现的。患者因左肩部无痛性增大而就医。对左肩关节进行了电子计算机断层扫描（CT）和磁共振成像检查。医生通过这些检查发现了，米粒体症状是基础疾病的一种表现形式。这些检查有助于确定进一步的治疗策略。

关键词： 类风湿性关节炎； 肩关节； 米粒体； 磁共振成像； 电子计算机断层扫描； 临床病例。

引用本文：

Ageeva SF, Filatova DA, Mershina EA, Sinitsyn VE. 类风湿性关节炎患者肩关节磁共振成像上的米粒体症状. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):616–624. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD508786>

收到: 26.06.2023

接受: 05.09.2023

发布日期: 14.09.2023

背景

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以关节损伤和关节外表现为特征的慢性全身性自身免疫性疾病。这种疾病在女性中比较常见, 通常在35-60岁发病 (不包括幼年型类风湿性关节炎) [1-3]。

类风湿性关节炎在全球成年人口中的发病率相当高, 从0.5%到2%不等。根据世界卫生组织的数据统计, 2019年, 类风湿性关节炎患者总数为1800万人[4]。截至2017年, 俄罗斯正式登记的类风湿性关节炎患者有30.12万人; 然而, 根据俄罗斯流行病学研究, 这种疾病影响约0.6%的普通人群[2]。

类风湿性关节炎的诊断基于临床和实验室检查结果以及放射治疗数据。根据2010年ACR-EULAR (American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism) 标准, 6分或6分以上 (满分10分) 表示患者存在类风湿性关节炎 (表1) [2, 5]。

类风湿性关节炎最主要的临床表现如下:

- 关节痛;
- 受影响关节的早上起来僵硬 (超过30分钟);
- 发热;
- 皮下出现类风湿结节;
- 虚弱;
- 体重减轻。

通常, 小关节 (近端指间关节、掌指关节) 首先会对称受累。然后, 随着病情的发展, 较大的关节也会受到影响。该病可能有肺部、肾脏、心血管和皮肤表现[1-3]。

X射线方法被广泛用于诊断和评估类风湿性关节炎病程的动态变化。它们可以检测和评估影响肌肉骨骼系统的类风湿性关节炎表现和关节外表现 (呼吸系统、心脏的病变, 费尔蒂综合征中脾肿大的存在)。

磁共振成像 (MRI) 目前被常用于评估关节疾病的表现。这种方法具有较高的软组织分辨率, 因此可以发现疾病的早期表现 (如滑膜炎、糜烂、软骨损伤) [6]。

在某些类风湿性关节炎病例中, 滑液、滑膜囊或阴道中可能会出现米粒样的小结构, 即所谓的“米粒体”。这些结构呈圆形、多发、体积小、彼此相似, 类似米粒, 因此得名。从组织学角度看, 它们由嗜酸性无定形核组成, 表面被纤维蛋白和胶原蛋白覆盖 [7, 8]。“米粒体”的确切病因尚不清楚。有人认为, 它们的出现是由于关节滑膜发生微损伤, 导致小颗粒脱落和分离, 其表面随后被纤维蛋白覆盖。人们认为“米粒体”可能与关节炎有关。它们通常出现在类风湿性关节炎中, 但也可能出现在结核性关节炎、慢性滑囊炎和滑膜炎以及其他一些疾病中。临床上, 这种综合征可能表现为疼痛, 也可能没有症状[3, 9]。磁共振成像是检测“米粒体”的最佳方法[9, 10]。

表1. 2010年American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism类风湿性关节炎诊断标准[2, 5]

关节病变的临床表现 (客观检查时出现肿胀和/或疼痛) (0 - 5分)	
涉及1个主要关节	0分
涉及2 - 10个主要关节	1分
涉及1 - 3个小关节	2分
涉及4 - 10个小关节	3分
涉及10个以上关节, 其中至少有1个小关节	5分
实验室方法检测RF和抗CCP抗体的结果 (0 - 3分, 要求至少一种方法的阳性结果)	
RF——阴性, 抗CCP抗体——阴性	0分
RF——弱阳性或抗CCP抗体——弱阳性 (超出正常值上限, 但不超过3倍)	2分
RF——高危阳性或抗CCP抗体——高危阳性 (超过正常值上限3倍以上)	3分
实验室方法检测“急性期”指标的结果 (0 - 1分, 要求至少一种方法的阳性结果)	
正常ESR值和正常CRP值	0分
ESR升高或CRP升高	1分
关节炎持续时间 (0 - 1分)	
<6个月	0分
≥6个月	1分

注: RF (rheumatoid factor) ——类风湿因子; 抗CCP抗体——抗环瓜氨酸肽抗体; ESR (erythrocyte sedimentation rate) ——红细胞沉降率; CRP (C-reactive protein) ——C反应蛋白。

病例介绍

患者I, 59岁, 有长期的类风湿性关节炎病史。2022年9月, 由于左肩关节无痛性增大, 她来到诊所接受磁共振成像检查。

病史

2015年, 患者被诊断出患有类风湿性关节炎, 首发症状表现为左膝关节和足部关节炎。根据ACR-EULAR标准, 患者在类风湿性关节炎量表中的评分为10分中的7分(可靠诊断需要大于6分)。

2017年确诊为桥本甲状腺炎。

2021年, 患者因书写严重困难而去看风湿病专家。根据2021年2月磁共振成像的描述(在另一家机构进行), 患者的两个肩关节均有损伤:

- 三角肌下和肩峰下囊可见大量渗液, 右侧更为明显;
- 关节滑膜增厚, 关节腔内有少量渗液;
- 关节软骨表面的信号减弱。

实验诊断

2022年9月16日, 为了评估正在进行的治疗(甲氨蝶呤为17.5mg、叶酸), 进行了血液检测:

- 甲状腺激素——正常: 4.08 μ IU/ml (正常值为0.27-4.2 μ IU/ml);
- 类风湿因子——升高: 107.9IU/ml (正常值为0-14IU/ml);
- C反应蛋白——升高: 11.84mg/L (正常值为0-5mg/L);
- 红细胞沉降率——升高: 36mm/h (正常值小于30mm/h)。

仪器诊断

2022年9月17日, 患者接受了双肩关节CT扫描检查和左肩关节磁共振成像检查, 原因是根据患者的主诉, 左肩关节的体积进一步增大。

磁共振成像是在3T磁场MR系统(MAGNETOM Vida, Siemens Healthineers, 德国)上进行, 采用标准方案(T1和T2加权图像, 用或不用脂肪抑制, 横向、正面、矢状和斜向切片), 并配有肩部表面射频线圈。

在三角肌下的T2加权图像上, 在肿大至7.7 \times 2.5 \times 5cm的肩峰下和三角肌下滑膜囊内部, 发现了许多类似的小椭圆形结构, 信号强度中等, 直径从2-3mm到8-10mm不等, 被信号增强区域(在T2加权图像上)分隔。在T1加权图像上, 它们的信号强度处于中等水平, 且均匀一致(图1、图2)。这些小体团看起来就像是在关节腔内形成的一个占位性肿块。

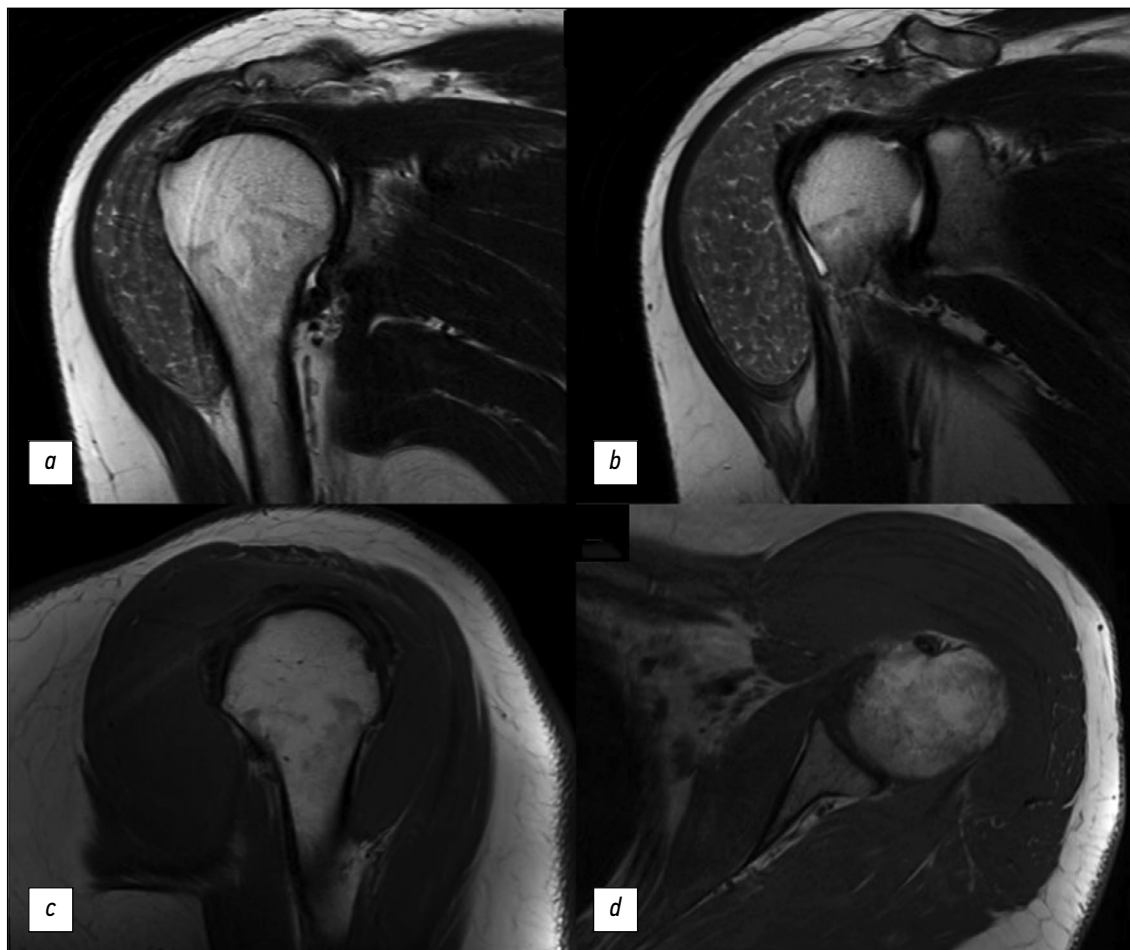


图1. 左肩关节磁共振成像: a、b——T2加权图像, 冠状切片; c——T1加权图像, 矢状切片; d——T1加权图像, 横向切片。

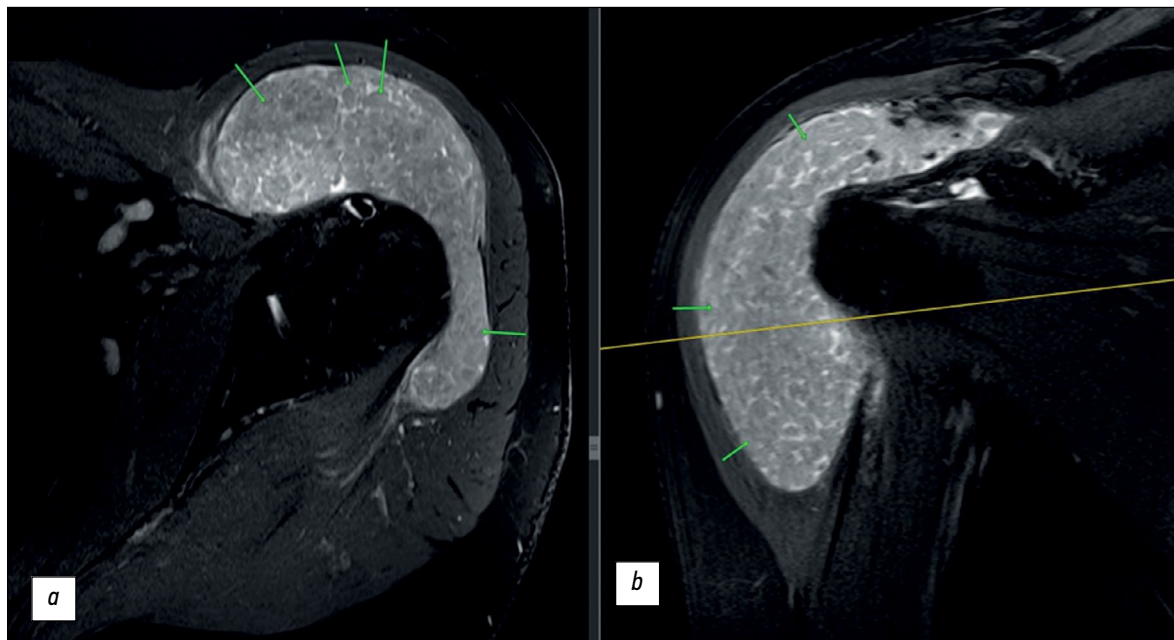


图2。左肩关节磁共振成像，脂肪信号抑制的T2加权图像：*a*——横向切片；*b*——正面切片。滑膜囊内的小结构用箭头表示。

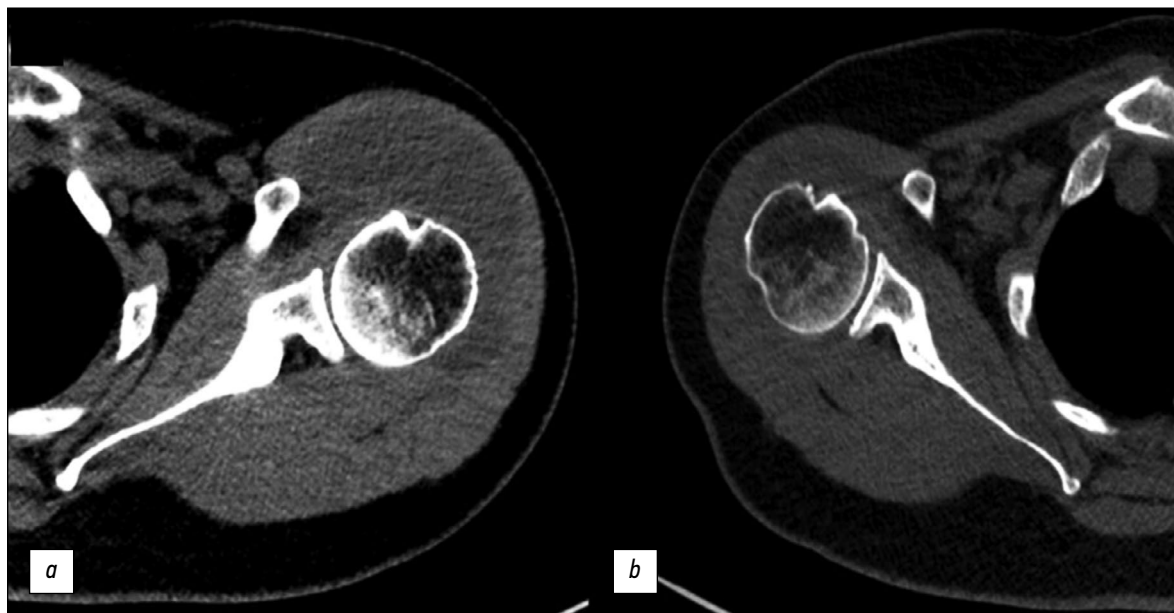


图3。肩关节计算机断层扫描，轴向切片：*a*——左肩关节，*b*——右肩关节。

在Somatom Drive断层扫描仪（Siemens Healthineers，德国）上对肩关节进行了CT扫描（无对比剂），切片厚度为0.625mm，结果发现两侧肩峰下和三角肌下囊均有大尺寸的透镜状低密度结构（图3）：

- 左侧：7.5×4×9cm；与MR评估（7.7×2.5×5cm）相比，肿块尺寸更大；
- 右侧：4×1.4×4cm。

它们在CT图像上的结构均匀，没有钙化物和致密包体，密度约为35HU。双侧腋窝反应性淋巴结肿大与主要疾病相关。

讨论

关节内“米砾体”症状是一种与关节炎症有关的罕见现象。它在类风湿性关节炎患者中最为常见。这些肿块可能是类风湿性关节炎的一种表现，也可能在疾病发展之前出现（在极少数情况下）[11]。“米砾体”可能没有症状，也可能表现为受累关节肿大（如上述病例）和疼痛。

在MR检查中，“米砾体”看起来像多个大小相似的圆形肿块。它们在T1加权图像上呈等或低密度信号，在T2加权图像上呈低密度信号。对上述病例来说，在T2加权图像上，“米砾体”密集排

列，与肌肉相对密集，这是类风湿性关节炎的唯一病理特征。此外，正如本病例所示，磁共振成像在检测这些结构方面比CT更有优势。

重要的是要记住，“米粒体”不仅可以在类风湿性关节炎中观察到，也可以在其他疾病中观察到，包括滑膜软骨瘤病和色素沉着绒毛结节性滑膜炎、慢性滑囊炎，包括结核病因。磁共振成像大大方便了这些疾病的鉴别诊断。在第一种疾病的病例中，T1加权图像上的等或高强信号、T2加权图像上高强液体背景下“米粒体”的低强信号均出现在软骨组织区域。此外，对男性来说，滑膜软骨瘤病更为常见，而且是单关节的。在色素沉着绒毛结节性滑膜炎患者中，由于含铁血黄素沉积，T1加权图像和T2加权图像上不均匀增厚的滑膜信号减弱[8]。

由于纤维蛋白具有刺激作用，“米粒体”本身会刺激滑膜炎。手术干预被认为会对患者的临床状况产生有利影响[12, 13]，尤其是在剧烈疼痛的情况下。在这种情况下，对患者的进一步治疗建议采用手术治疗。

结论

本文描述了一例罕见的关节内“米粒体”综合征临床病例，患者有长期的类风湿性关节炎病

史。本文给出有关该主题的文献综述，并描述该病理的MR和CT征象。

虽然“米粒体”是一种罕见的病理现象，但我们仍有必要记得其在类风湿性关节炎患者关节囊中的存在，并将其与其他病因引起的类似病理结果区分开来。

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. 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. S.F. Ageeva — writing the text; D.A. Filatova — writing and reviewing the text; E.A. Mershina — concept development, approval of the final text; V.E. Sinitsyn — concept development, approval of the final text.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Digital Diagnostics Journal.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290–331
2. Клинические рекомендации — Ревматоидный артрит. ID 250. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2021. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250> Дата обращения: 06.09.2023
3. Bullock J., Rizvi S.A., Saleh A.M., et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment // *Medical Principles and Practice*. 2018. Vol. 27, N 6. P. 501–507. doi: 10.1159/000493390
4. who.int [интернет]. Всемирная организация здравоохранения [дата обращения: 06.09.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int>
5. Kay J., Upchurch K.S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria // *Rheumatology*. 2012. Vol. 51, Suppl. 6. P. vi5–vi9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279
6. Narvaez J.A., Narvaez J., De Lama E., et al. MR Imaging of Early Rheumatoid Arthritis // *RadioGraphics*. 2010. Vol. 30, N 1. P. 143–163. doi: 10.1148/rq.301095089
7. Edison M.N., Caram A., Flores M., et al. Rice Body Formation Within a Peri-Articular Shoulder Mass // *Cureus*. 2016. Vol. 8, N 8. P. e718. doi: 10.7759/cureus.718
8. Forse C.L., Mucha B.L., Santos M.L.Z., et al. Rice body formation without rheumatic disease or tuberculosis infection: a case report and literature review // *Clinical Rheumatology*. 2012. Vol. 31, N 12. P. 1753–1756. doi: 10.1007/s10067-012-2063-8
9. Narváez J.A., Narváez J., Roca Y., et al. MR imaging assessment of clinical problems in rheumatoid arthritis // *European Radiology*. 2002. Vol. 12, N 7. P. 1819–1828. doi: 10.1007/s00330-001-1207-z
10. Griffith J.F., Peh W.C.G., Evans N.S., et al. Multiple rice body formation in chronic subacromial/subdeltoid bursitis: MR appearances // *Clinical Radiology*. 1996. Vol. 51, N 7. P. 511–514. doi: 10.1016/s0009-9260(96)80193-0
11. Kataria R.K., Chaiamnuy S., Jacobson L.D., et al. Subacromial bursitis with rice bodies as the presenting manifestation of rheumatoid arthritis // *The Journal of rheumatology*. 2003. Vol. 30, N 6. P. 1354–1355.
12. Popert A.J., Scott D.L., Wainwright A.C., et al. Frequency of occurrence, mode of development, and significance of rice bodies in rheumatoid joints // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1982. Vol. 41, N 2 P. 109–117. doi: 10.1136/ard.41.2.109
13. Reid H.S., McNally E., Carr A. Soft tissue mass around the shoulder // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1998. Vol. 57, N 1. P. 6–8. doi: 10.1136/ard.57.1.6

REFERENCES

1. Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Rheumatology. National manual*. Moscow : GEOTAR-Media. 2008. P. 290–331 (In Russ)
2. *Rheumatoid arthritis. Clinical Guidelines*. ID 250. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250> (In Russ)
3. Bullock J, Rizvi SA, Saleh AM, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical Principles and Practice*. 2018;27(6):501–507. doi: 10.1159/000493390
4. who.int [Internet]. World Health Organization [cited 6 September 2023]. Available from: <https://www.who.int>
5. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*. 2012;51 Suppl. 6:vi5–vi9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279
6. Narvaez JA, Narváez J, De Lama E, et al. MR Imaging of Early Rheumatoid Arthritis. *RadioGraphics*. 2010;30(1):143–163. doi: 10.1148/rg.301095089
7. Edison MN, Caram A, Flores M, et al. Rice Body Formation Within a Peri-Articular Shoulder Mass. *Cureus*. 2016;8(8):e718. doi: 10.7759/cureus.718
8. Forse CL, Mucha BL, Santos MLZ., et al. Rice body formation without rheumatic disease or tuberculosis infection: a case report and literature review. *Clinical Rheumatology*. 2012;31(12):1753–1756. doi: 10.1007/s10067-012-2063-8
9. Narváez JA, Narváez J, Roca Y, et al. MR imaging assessment of clinical problems in rheumatoid arthritis. *European Radiology*. 2002;12(7):1819–1828. doi: 10.1007/s00330-001-1207-z
10. Griffith JF, Peh WCG, Evans NS, et al. Multiple rice body formation in chronic subacromial/subdeltoid bursitis: MR appearances. *Clinical Radiology*. 1996;51(7):511–514. doi: 10.1016/s0009-9260(96)80193-0
11. Kataria RK, Chaiamnuy S, Jacobson LD, et al. Subacromial bursitis with rice bodies as the presenting manifestation of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(6):1354–1355.
12. Popert AJ, Scott DL, Wainwright AC, et al. Frequency of occurrence, mode of development, and significance of rice bodies in rheumatoid joints. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1982;41(2):109–117. doi: 10.1136/ard.41.2.109
13. Reid HS, McNally E, Carr A. Soft tissue mass around the shoulder. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1998;57(1):6–8. doi: 10.1136/ard.57.1.6

AUTHORS' INFO

* Sofia F. Ageeva;

address: Lomonosovsky av., 27/10, Moscow, 119991 Russian Federation;

ORCID: 0000-0003-4726-0806;

eLibrary SPIN: 9695-3717;

e-mail: son.ageeva13@gmail.com

Daria A. Filatova;

ORCID: 0000-0002-0894-1994;

eLibrary SPIN: 2665-5973;

e-mail: dariafilatova.msu@mail.ru

Elena A. Mershina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant professor;

ORCID: 0000-0002-1266-4926;

eLibrary SPIN: 6897-9641;

e-mail: elena_mershina@mail.ru

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

ORCID: 0000-0002-5649-2193;

eLibrary SPIN: 8449-6590;

e-mail: vsini@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* Агеева София Фаильевна,

адрес: 119991 Москва, Ломоносовский пр-т, 27к10;

ORCID: 0000-0003-4726-0806;

eLibrary SPIN: 9695-3717;

e-mail: son.ageeva13@gmail.com

Филатова Дарья Андреевна;

ORCID: 0000-0002-0894-1994;

eLibrary SPIN: 2665-5973;

e-mail: dariafilatova.msu@mail.ru

Мершина Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-1266-4926;

eLibrary SPIN: 6897-9641;

e-mail: elena_mershina@mail.ru

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-5649-2193;

eLibrary SPIN: 8449-6590;

e-mail: vsini@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD551837>

Некомпактный миокард и аневризма левого желудочка у 6-летнего ребёнка

Т.Б. Даутов¹, Б.Б. Калиев¹, Б.Т. Ерекеш²¹ Корпоративный фонд «University Medical Center», Астана, Казахстан;² Национальный научный кардиохирургический центр, Астана, Казахстан

АННОТАЦИЯ

Некомпактный миокард — редкий тип кардиомиопатии, часто сопровождающийся аневризмой желудочка. В статье описан клинический случай 6-летней девочки, поступившей в нашу клинику с жалобами на плохое самочувствие при физической нагрузке. Эхокардиография выявила выраженную трабекулярность стенки левого желудочка и выбухание в области базально-боковой стенки, что соответствует аневризме и некомпактности миокарда левого желудочка. На магнитно-резонансной томографии сердца наличие некомпактности миокарда было подтверждено соотношением некомпактного слоя к компактному 2,6:1. Кроме того, была выявлена систолическая дисфункция и аневризма левого желудочка с рубцеванием миокарда. Коронарная ангиография исключила поражение коронарных артерий, что позволило предположить природу рубцевания эндомиокарда как результат нарушения микроциркуляции в некомпактном слое миокарда.

Ключевые слова: кардиомиопатия; клинический случай; некомпактность миокарда левого желудочка; аневризма левого желудочка; рубцевание.

Как цитировать:

Даутов Т.Б., Калиев Б.Б., Ерекеш Б.Т. Некомпактный миокард и аневризма левого желудочка у 6-летнего ребёнка // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 625–632. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD551837>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD551837>

Left ventricular noncompaction with ventricular aneurysm in a 6-year-old patient

Tairkhan B. Dautov¹, Bauyrzhan B. Kaliyev¹, Bibissara T. Yerekesh²

¹ «University Medical Center» Corporate Fund, Astana, Kazakhstan;

² National Research Cardiac Surgery Center, Astana, Kazakhstan

ABSTRACT

Ventricular noncompaction is a rare type of cardiomyopathy often associated with a ventricular aneurysm. We present a clinical case of a 6-year-old female who arrived at our clinic complaining of physical exertion. Echocardiography revealed prominent trabeculations in the left ventricular wall and a lateral-basal part bulging out, indicating noncompaction of the left ventricular myocardium with an aneurysm. With a noncompacted-to-compacted myocardium ratio of 2.6, magnetic resonance imaging revealed the presence of noncompacted myocardium. It also revealed impaired left ventricular systolic function and a left ventricular aneurysm with myocardial scarring. Coronary angiography ruled out coronary artery disease. Therefore, myocardial scarring was caused by noncompacted myocardium microcirculatory disorder.

Keywords: cardiomyopathy; case report; left ventricle noncompaction; left ventricular aneurysm; scarring.

To cite this article:

Dautov TB, Kaliyev BB, Yerekesh BT. Left ventricular noncompaction with ventricular aneurysm in a 6-year-old patient. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):625–632. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD551837>

Received: 17.07.2023

Accepted: 06.09.2023

Published: 17.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD551837>

一名6岁儿童的左室心肌致密化不全和左心室动脉瘤

Tairkhan B. Dautov¹, Bauyrzhan B. Kaliyev¹, Bibissara T. Yerekesh²

¹ «University Medical Center» Corporate Fund, Astana, Kazakhstan;

² National Research Cardiac Surgery Center, Astana, Kazakhstan

简评

左室心肌致密化不全是一种罕见的心肌病。它通常伴有心室动脉瘤。本文描述了一个6岁女孩的临床病例。这名女孩因主诉在体育活动时身体不适而被送进本诊所。超声心动图检查显示了左心室壁有明显的小梁，侧壁基底部有隆起。这些症状与左心室动脉瘤和左室心肌致密化不全相符。心脏磁共振成像显示了，非致密层与致密层的比例为2.6:1，证实了存在左室心肌致密化不全。此外，还发现了收缩功能障碍和伴有心肌瘢痕形成的左心室动脉瘤。冠状动脉造影排除了冠状动脉病变。在这种情况下，我们可以认为心内膜瘢痕形成的性质是非致密心肌层微循环障碍的结果。

关键词： 心肌病； 临床病例； 左室心肌致密化不全； 左心室动脉瘤； 瘢痕形成。

引用本文：

Dautov TB, Kaliyev BB, Yerekesh BT. 一名6岁儿童的左室心肌致密化不全和左心室动脉瘤. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):625–632.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD551837>

收到: 17.07.2023

接受: 06.09.2023

发布日期: 17.10.2023

绪论

左室心肌致密化不全是一种罕见的心肌病，是由于胚胎发育过程中心肌致密性形成受损所致。其特征是心肌纤维过度小梁化，并形成深的小梁间袋[1]。临床表现从无症状到心脏异常以及心力衰竭、心律失常和全身性血栓栓塞[2]。文献中仅有零星报道左心室动脉瘤加重左室心肌致密化不全[3]，尤其是在儿童患者中。临床上，大多数左心室动脉瘤无症状，但在极少数情况下，它们可能是导致心律失常(18.4%)、栓塞事件(5.4%)、心肌破裂(4%)、充血性心力衰竭(21.5%)和心绞痛的原因[4]。

近年来，就左室心肌致密化不全的发展而言，有两种主要假说：胚胎发育过程紊乱和分子遗传机制。起初，人们认为在异常的胚胎形态发生过程中，心肌细胞压实不足导致心肌和小梁间隙的过度小梁化。然而，最近分子遗传学研究方法的改进发现了越来越多与左室心肌致密化不全发生有关的基因。其中大部分是肉瘤蛋白和离子通道基因以及线粒体基因，而肉瘤蛋白基因最常参与疾病的发病机制[5]。在成人中，孤立性左室心肌致密化不全的发病率从0.01%到0.3%不等[6]。美国心脏协会将左室心肌致密化不全归为原发性遗传性心肌病，而欧洲心脏病学会则将其归为未分类的心肌病[7]。

病例介绍

一名6岁女孩因主诉体力不支而被送入我院。

病史

她在胎儿发育第26周时被诊断出患有渗出性心包炎。15个月大时，超声心动图检查发现了心包空间有积液，体积高达600ml，于是进行了心包穿刺术，结果是诊断为心包积血。入院前，女孩被诊断为心力衰竭，左心室射血分数轻微下降(53%)。

观察

入院时体温为36.6℃，血氧饱和度(SpO₂)为98%，呼吸频率为每分钟23次。心音低沉，有节律的，无器质性杂音。血压为115/83mmHg，心率为每分钟110次。

住院时，超声心动图检查显示了左心室扩张，左心室心顶部和侧壁小梁化增大，左心室基底外侧水平出现动脉瘤形式的囊状肿胀，可能是深部小梁(图1, a-c)。此外，左心室收缩功能下降，射血分数为48%，三尖瓣、二尖瓣和肺动脉瓣反流程度轻微。

超声心动图检查显示了，主要心律为窦性心律。24小时动态心电图监测显示为窦性心律，平均心率为109次/分，最低64次/分，最高173次/分，无超过2秒以上的停顿，无慢快综合征。

为排除先天性心脏病，对心脏进行了对比度增强(钆布醇, 2.0ml)的磁共振成像(MRI)。两个心室的收缩功能均下降：左心室射血分数为41%，右心室射血分数为45%。左心室心肌总质量为54.6g，其中致密化不全的心肌为14.4g，占总质量的26.3%。心脏磁共振成像显示了心肌瘢痕的迹象、左心室基底前壁和侧壁的囊状隆起、心肌致密化不全(非致密层与致密层的比例为2.6:1)、左心室扩张。在延迟断层扫描图片中，观察到造影剂积聚(在第一、第五和第六节段)(图2, a-e)。

诊断

心脏超声心动图检查和磁共振成像显示了，有左室心肌致密化不全和动脉瘤。于是决定进行冠状动脉造影，以评估冠状动脉血管的状况，结果没有发现冠状动脉异常的迹象(图4, a-b)。

根据这些检查结果，诊断出左室心肌致密化不全并发动脉瘤。

考虑到检查结果、体重增加、运动耐量保持不变以及氨基末端脑利钠肽前体NT-proBNP浓度为43.60pg/mL，患者被转诊至居住地医院接受进一步观察，并开具药物治疗处方。

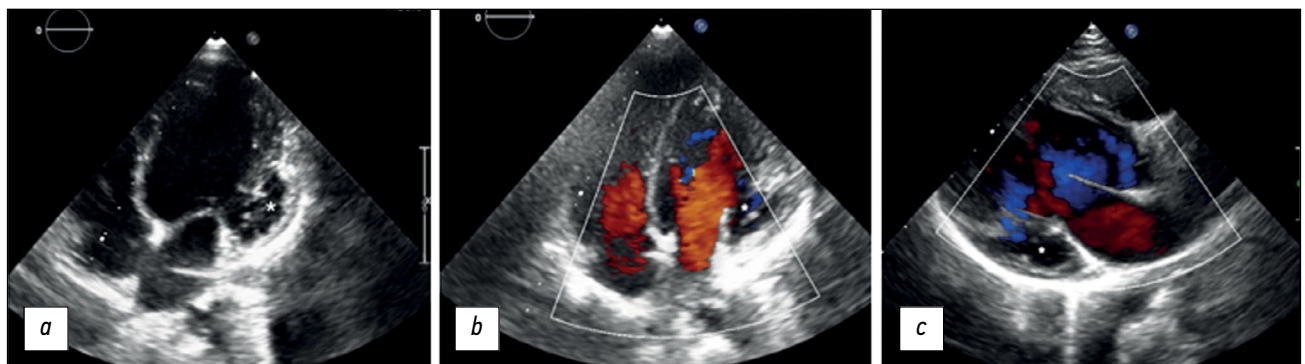


图1. 一名患有心肌致密不全和左心室动脉瘤的6岁患者的经胸超声心动图(心率传感器, 二维扫描): a——灰阶模式下的心尖四腔投影, 可见左室壁隆起和心肌致密不全, 心室与动脉瘤相连(星形); b——彩超模式下的心尖四腔投影, 可见一个大尺寸的无气囊性肿块(动脉瘤以星形表示), 左心室顶部和侧壁区域存在明显的小梁化; c——彩超模式下的三腔投影, 可见一个动脉瘤(星形)、左心室的入口和出口。

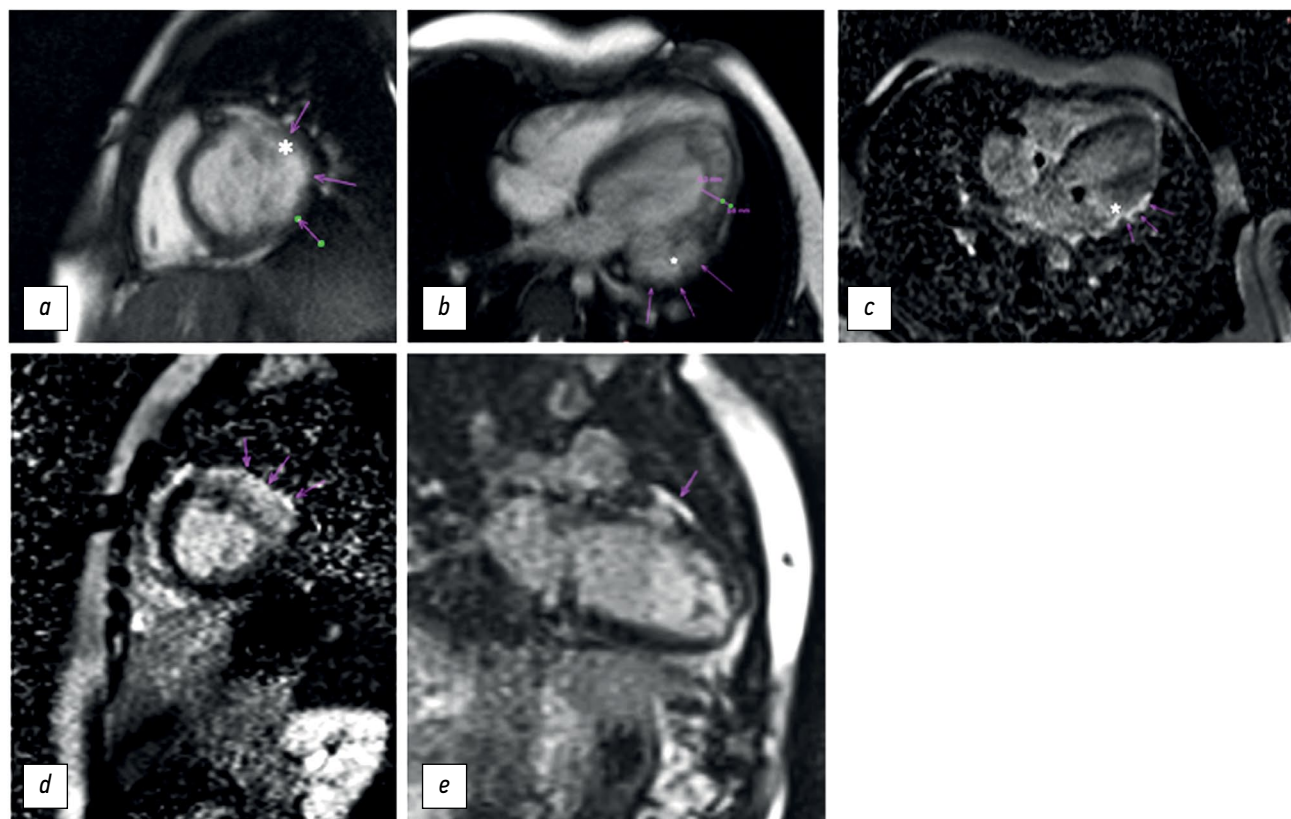


图2。一名患有心肌致密化不全和左心室动脉瘤的6岁患者的心脏磁共振成像。扫描是在1.5-T磁共振断层成像仪 (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, 德国) 上进行的, 扫描过程中需要憋住呼吸: **a**——注射造影剂前的短轴双腔图像显示清晰的左心室侧壁隆起 (星形) 和局部性心肌变薄 (箭头)。回波时间 (Time of echo, TE) 为1.5ms, 重复时间 (Repetition time, TR) 为42ms; **b**——注射造影剂前的长轴四腔图像显示左心室侧壁基底部的动脉瘤 (星形) 和心肌致密化不全 (非致密层与致密层的比例为2.6:1)。回波时间 (Time of echo, TE) 为1.5ms, 重复时间 (Repetition time, TR) 为42ms; **c**——注射造影剂后的长轴四腔图像显示, 左心室前外侧壁基底部出现钆晚期增强 (箭头), 动脉瘤 (星形) 就位于此处。回波时间 (Time of echo, TE) 为1.5ms, 重复时间 (Repetition time, TR) 为700ms; **d**——注射造影剂后的短轴两腔图像显示造影剂在第一、第五和第六节段的积聚情况。回波时间 (Time of echo, TE) 为1.5ms, 重复时间 (Repetition time, TR) 为2000ms; **e**——长轴两腔图像显示左心室前壁基底部的钆晚期增强。回波时间 (Time of echo, TE) 为1.4ms, 重复时间 (Repetition time, TR) 为700ms。

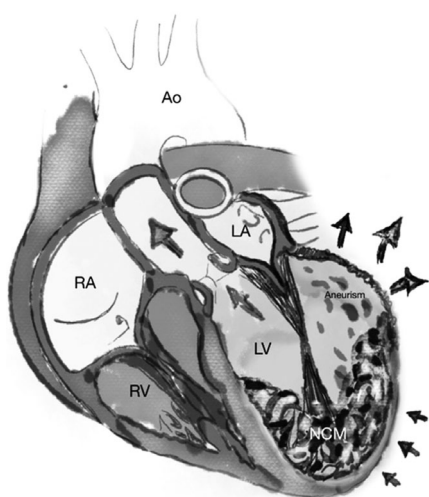


图3。心肌致密化不全伴左心室薄壁动脉瘤。动脉瘤在收缩期从左心室前壁的基底部隆起。箭头表示血流方向。Ao——主动脉; LA——左心房; LV——左心室; NCM——左室心肌致密化不全; RA——右心房; RV——右心室; aneurism——动脉瘤。

治疗

由于有关该病症疗法的数据有限, 建议根据当前针对具体病例的建议治疗临床并发症。对于有血栓栓塞、心房颤动和/或收缩功能障碍 (左心室射血分数<40%) 病史的左室心肌致密化不全患者, 由于深小梁间袋和血流减慢导致血栓风险增加, 建议进行抗凝治疗[6]。因此, 即使没有收缩功能障碍或心房颤动, 左室心肌致密化不全和伴发左心室动脉瘤的患者也有必要接受抗凝治疗。不过, 也有患者接受更彻底治疗的报道, 包括动脉瘤切除手术, 以防止动脉瘤壁的张力和破裂以及血栓风险。此外, 切除左心室动脉瘤纤维组织有助于防止心律失常的发生, 重塑心室有助于改善心力衰竭的症状。手术干预被认为是一种完善的治疗方法, 可与最佳药物治疗同时使用[8]。

讨论

左室心肌致密化不全的诊断主要基于解剖学特征的结果。虽然左室心肌致密化不全没有公

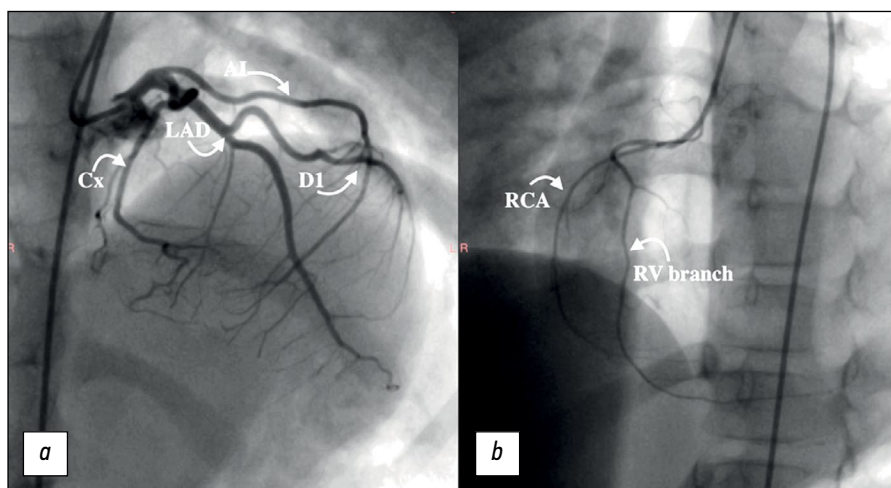


图4。一名患有心肌致密化不全和左心室动脉瘤的6岁患者的冠状动脉造影。冠状动脉造影使用一根4 Fr内导管和两根5 Fr导管。**a**和**b**——冠状动脉未发现任何变化，左冠状动脉供血类型已确定。RCA——右冠状动脉；LAD——左冠状动脉前降支；Cx——冠状动脉回旋支；D1——对角支；RV branch——右冠状动脉分支；AI——中间支。

认的定义，但最常考虑的超声心动图标准如下：

- 双层心肌在收缩末期有多个明显的小梁；
- 非致密层与致密层的比例大于2；
- 彩超模式下可观察到小梁间隙的血流彩色成像，并与左心室腔相通；
- 无并发心脏异常。

典型的三联并发症包括心力衰竭、室性心律失常和全身性栓塞事件[9]。

我们遇到了一例左室心肌致密化不全合并因微循环障碍导致的左心室动脉瘤的罕见病例。以我们的患者为例，研究表明了，在心脏磁共振成像中，舒张末期心肌非致密层与致密层最大厚度的比例大于2.3，以及左心室小梁心肌质量比左心室总质量大25%是诊断左室心肌致密化不全的关键[10]。

晚期钆对比剂增强显示了，动脉瘤壁有瘢痕。动脉瘤的特点是与心室腔的连接处较宽(图3)，而憩室的形状通常较长，颈部较窄。动脉瘤最常见于左心室顶部(28%)和二尖瓣附近的瓣周区域(49%)。左心室动脉瘤通常发生在急性心肌梗塞伴有心肌收缩期隆起并瘢痕形成后。在不了解患者病史和冠状动脉造影结果的情况下，后天性左心室动脉瘤很难与先天性动脉瘤区分开来[11]。然而，微循环障碍被认为是左室心肌致密化不全时发生动脉瘤和瘢痕形成的病因[12]。

根据冠状动脉造影的结果，我们患者的动脉瘤与冠状动脉疾病无关。在我们的病例中，动脉瘤似乎是后天形成的，因为之前的超声心动图检查显示射血分数大于50%，随后当心力衰竭症状开

始出现时，射血分数开始下降。左心室动脉瘤的并发症包括动脉瘤内血栓、心输出量变化和动脉瘤破裂。

结论

心肌致密化不全合并左心室动脉瘤是一种极为罕见的心肌病。超声心动图检查、心脏磁共振成像和冠状动脉造影是检测左室心肌致密化不全成分的最有效方法。无论症状的严重程度如何，手术干预可与药物治疗结合。

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. 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. Dautov TB — contribution to the study concept, approved the final version of the work; Kaliyev BB — revising and editing the manuscript; Yerekesh BT — data sources collection and analysis, preparation of the manuscript.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's legal representatives for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Srivastava S., Yavari M., Al-Abcha A., Banga S., Abela G. Ventricular non-compaction review // Heart Failure Reviews. 2022. Vol. 27, N 4. P. 1063–1076. doi:10.1007/s10741-021-10128-3
- Petersen S.E., Jensen B., Aung N., et al. Excessive Trabeculation of the Left Ventricle // JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Paper. 2023. Vol. 16, N 3. P. 408–425. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.12.026

3. Catalano M.A., Hemli J.M., Lasic Z., Patel N.C. Repair of left ventricular aneurysm in the setting of noncompaction // *Journal of Cardiology Cases*. 2022. Vol. 25, N 6. P. 416–419. doi: 10.1016/j.jccase.2022.01.008
4. Tilahun T., Kedir E., Eshetu B. Fatal Left Ventricular Aneurysm in a 13 Years Old Male Child: A Case Report // *Ethiopian journal of health sciences*. 2021. Vol. 31, N 4. P. 903–906. doi: 10.4314/ejhs.v31i4.26
5. Tian S., Liang H., Li X., et al. A novel mutation in the TTN gene resulted in left ventricular noncompaction: a case report and literature review // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023. Vol. 23, N 1. P. 352. doi: 10.1186/s12872-023-03382-w
6. Yakabe D., Matsushima S., Uchino S., et al. Left Ventricular Noncompaction with Multiple Thrombi in Apical Aneurysm // *Internal Medicine*. 2020. Vol. 59, N 3. P. 377–381. doi: 10.2169/internalmedicine.3489-19
7. Gerecke B.J., Engberding R. Noncompaction Cardiomyopathy—History and Current Knowledge for Clinical Practice // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, N 11. P. 2457. doi: 10.3390/jcm10112457
8. Daprati A., Sassi C.G., Garatti A., Saitto G., Menicanti L. Congenital left ventricular aneurysm with myocardial noncompaction pattern // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2020. Vol. 28, N 8. P. 504–506. doi: 10.1177/0218492320949833
9. Ogah O.S., Iyawe E.P., Orimolade O.A., et al. Left ventricular noncompaction in Ibadan, Nigeria // *The Egyptian Heart Journal*. 2023. Vol. 75, N 1. P. 69. doi: 10.1186/s43044-023-00396-9
10. Gaižauskienė K., Glembockytė G., Glaveckaitė S., Valevičienė N. Magnetic resonance diagnostic criteria of non-compaction cardiomyopathy: new diagnostic criteria still needed? // *Seminars in Cardiovascular Medicine*. 2023. Vol. 29, N 1. P. 1–13. doi: 10.2478/semcard-2022-0003
11. Ohlow M.A. Congenital left ventricular aneurysms and diverticula: an entity in search of an identity // *Journal of Geriatric Cardiology*. 2017. Vol. 14, N 12. P. 750–762. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.12.005
12. Siripornpitak S., Khositseth A., Sriprachyakul A. Left Ventricular Non-compaction with Ventricular Aneurysms // *Journal of Cardiovascular Imaging*. 2020. Vol. 28, N 3. P. 222–225. doi: 10.4250/jcvi.2019.0091

REFERENCES

1. Srivastava S, Yavari M, Al-Abcha A, Banga S, Abela G. Ventricular non-compaction review. *Heart Failure Reviews*. 2022;27(4):1063–1076. doi:10.1007/s10741-021-10128-3
2. Petersen SE, Jensen B, Aung N, et al. Excessive Trabeculation of the Left Ventricle. *JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Paper*. 2023;16(3):408–425. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.12.026
3. Catalano MA, Hemli JM, Lasic Z, Patel NC. Repair of left ventricular aneurysm in the setting of noncompaction. *Journal of Cardiology Cases*. 2022;25(6):416–419. doi: 10.1016/j.jccase.2022.01.008
4. Tilahun T, Kedir E, Eshetu B. Fatal Left Ventricular Aneurysm in a 13 Years Old Male Child: A Case Report. *Ethiopian journal of health sciences*. 2021;31(4):903–906. doi: 10.4314/ejhs.v31i4.26
5. Tian S, Liang H, Li X, et al. A novel mutation in the TTN gene resulted in left ventricular noncompaction: a case report and literature review. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023;23(1):352. doi: 10.1186/s12872-023-03382-w
6. Yakabe D, Matsushima S, Uchino S, et al. Left Ventricular Noncompaction with Multiple Thrombi in Apical Aneurysm. *Internal Medicine*. 2020;59(3):377–381. doi: 10.2169/internalmedicine.3489-19
7. Gerecke BJ, Engberding R. Noncompaction Cardiomyopathy—History and Current Knowledge for Clinical Practice. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(11):2457. doi: 10.3390/jcm10112457
8. Daprati A, Sassi CG, Garatti A, Saitto G, Menicanti L. Congenital left ventricular aneurysm with myocardial noncompaction pattern. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2020;28(8):504–506. doi: 10.1177/0218492320949833
9. Ogah OS, Iyawe EP, Orimolade OA, et al. Left ventricular noncompaction in Ibadan, Nigeria. *The Egyptian Heart Journal*. 2023;75(1):69. doi: 10.1186/s43044-023-00396-9
10. Gaižauskienė K, Glembockytė G, Glaveckaitė S, Valevičienė N. Magnetic resonance diagnostic criteria of non-compaction cardiomyopathy: new diagnostic criteria still needed? *Seminars in Cardiovascular Medicine*. 2023;29(1):1–13. doi: 10.2478/semcard-2022-0003
11. Ohlow MA. Congenital left ventricular aneurysms and diverticula: an entity in search of an identity. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2017;14(12):750–762. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.12.005
12. Siripornpitak S, Khositseth A, Sriprachyakul A. Left Ventricular Non-compaction with Ventricular Aneurysms. *Journal of Cardiovascular Imaging*. 2020;28(3):222–225. doi: 10.4250/jcvi.2019.0091

AUTHORS' INFO

* **Bauyrzhan B. Kaliyev**, MD;
address: 36 Turan Avenue, 010000, Astana, Kazakhstan;
ORCID: 0000-0003-4825-749X;
eLibrary SPIN: 7315-9129;
e-mail: baur233113@mail.ru

Tairkhan B. Dautov, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-5267-0108;
eLibrary SPIN: 8632-6605;
e-mail: tairkhan.dautov@mail.ru

Bibissara T. Yerekesh, MD;
ORCID: 0009-0002-0185-3278;
e-mail: Bibisara_97@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Калиев Бауыржан Бахытович**;
адрес: проспект Туран, 36, 010000, Астана, Казахстан;
ORCID: 0000-0003-4825-749X;
eLibrary SPIN: 7315-9129;
e-mail: baur233113@mail.ru

Даутов Таирхан Бекполатович, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-5267-0108;
eLibrary SPIN: 8632-6605;
e-mail: tairkhan.dautov@mail.ru

Ерекеш Бибисара Туреханкызы;
ORCID: 0009-0002-0185-3278;
e-mail: Bibisara_97@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD561354>

Ограничения использования гистологического исследования биоптатов как «золотого стандарта» диагностики на примере аденокарциномы пищевода: описание случая

Д.А. Ахмедзянова¹, О.К. Юцевич², Р.В. Решетников¹, О.В. Тащян³, С.С. Пирогов², М.П. Мазурова², Н.Н. Волченко², А.К. Камалов², Ю.Ф. Шумская¹, М.Г. Мнацаканян³

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

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра Радиологии, Москва, Российская Федерация;

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Аденокарцинома пищевода — одно из самых распространённых злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Для выявления заболевания на ранних стадиях используют эндоскопические, морфологические, иммуногистохимические методы обследования, однако они требуют не только применения высокоспециализированного оборудования, но и зависят от профессионализма врача-эндоскописта и врача-патоморфолога.

В статье описано клиническое наблюдение пациента с прогрессирующей дисфагией, вызванной опухолью пищевода, распространяющейся на субкардиальный отдел желудка, которую не удавалось патоморфологически верифицировать в течение одного года. Данные эзофагогастродуоденоскопии, выполненной в медицинской организации по месту жительства, компьютерной томографии и рентгенографии пищевода с двойным контрастированием не оставляли сомнений в злокачественности новообразования, однако результаты многочисленных гистологических исследований свидетельствовали в пользу аденомы пилорических желёз, аденомы из париетальных, либо онкоцитарных клеток с фокусами дисплазии эпителия высокой степени. Эндоскопическое исследование с таргетированной биопсией в условиях специализированного учреждения позволило доказать злокачественность опухолевого процесса.

Результаты исследования демонстрируют важность клинической картины и инструментальных методов для постановки заключительного диагноза при противоречивых данных патоморфологических исследований и в очередной раз поднимают проблему ограничений гистологического исследования биоптатов как «золотого стандарта» диагностики злокачественных новообразований.

Ключевые слова: аденокарцинома пищевода; пищевод Барретта; кардиоэзофагеальный переход; эзофагогастродуоденоскопия; компьютерная томография; биопсия.

Как цитировать:

Ахмедзянова Д.А., Юцевич О.К., Решетников Р.В., Тащян О.В., Пирогов С.С., Мазурова М.П., Волченко Н.Н., Камалов А.К., Шумская Ю.Ф., Мнацаканян М.Г. Ограничения использования гистологического исследования биоптатов как «золотого стандарта» диагностики на примере аденокарциномы пищевода: описание случая // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 633–642. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD561354>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD561354>

Tissue sampling and histopathological limitations in esophageal cancer

Dina A. Akhmedzyanova¹, Olga K. Yutsevich², Roman V. Reshetnikov¹, Olga V. Tashchyan³, Sergey S. Pirogov², Maria P. Mazurova², Nadezhda N. Volchenko², Aziz K. Kamalov², Yuliya F. Shumskaya¹, Marina G. Mnatsakanyan³

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation;

² P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation;

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

ABSTRACT

Esophageal adenocarcinoma is a common gastrointestinal cancer. Esophagogastroduodenoscopy with biopsy and immunohistochemistry are used to detect the neoplasm at an early stage. Definitive diagnosis requires not only highly specialized equipment but also the skills of the endoscopist and pathologist. We report the case of a 35-year-old man with progressive dysphagia caused by gastroesophageal cancer. Numerous esophagogastroduodenoscopy studies, computed tomography, and barium X-ray swallow revealed an extensive esophageal lesion; however, pathomorphologic examinations did not confirm malignancy within a year. Histological studies showed pyloric gland adenoma and adenoma from parietal or oncocytic cells with high-grade dysplasia. Esophagogastroduodenoscopy with targeted biopsy at a specialized center confirmed the tumor malignancy. This clinical case demonstrates the importance of summing clinical symptoms and using additional instrumental methods to make a definitive diagnosis if biopsy results are ambiguous.

Keywords: esophageal adenocarcinoma; Barrett's esophagus; gastroesophageal junction; esophagogastroduodenoscopy; computed tomography; biopsy.

To cite this article:

Akhmedzyanova DA, Yutsevich OK, Reshetnikov RV, Tashchyan OV, Pirogov SS, Mazurova MP, Volchenko NN, Kamalov AK, Shumskaya YuF, Mnatsakanyan MG. Tissue sampling and histopathological limitations in esophageal cancer. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):633–642. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD561354>

Received: 18.07.2023

Accepted: 16.11.2023

Published online: 21.11. 2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD561354>

将活检标本的组织学检查作为诊断“金标准”的局限性：一个例子

Dina A. Akhmedzyanova¹, Olga K. Yutsevich², Roman V. Reshetnikov¹, Olga V. Tashchyan³, Sergey S. Pirogov², Maria P. Mazurova², Nadezhda N. Volchenko², Aziz K. Kamalov², Yuliya F. Shumskaya¹, Marina G. Mnatsakanyan³

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation;

² P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation;

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

简评

食管腺癌是胃肠道最常见的恶性肿瘤之一。为了在早期阶段发现这种疾病，医生采用内窥镜、形态学、免疫组化等检查方法。但是，这些方法不仅需要使用高度专业化的设备，还取决于内镜医师和病理形态学医师的专业水平。

本文描述了对一名进行性吞咽困难患者的临床观察。吞咽困难是由食道肿瘤引起的。肿瘤已扩散到胃的贲门下段。肿瘤在一年内无法进行病理形态学验证。在居住地医疗机构进行的食管胃十二指肠镜检查、电子计算机断层扫描和食管双对比透视检查的数据证实了肿瘤的恶性程度。然而，大量组织学检查的结果都支持幽门腺腺瘤、顶体腺瘤或带有高度上皮发育不良病灶的肿瘤细胞腺瘤。在专业机构的条件下，通过内窥镜检查 and 靶向活检，才有可能证实肿瘤的恶性程度。

研究表明，在病理形态学检查数据相互矛盾的情况下，临床表现和仪器方法对最终诊断的重要。这再次提出活检标本的组织学检查作为诊断恶性肿瘤“金标准”的局限性问题。

关键词：食管腺癌；巴雷特食管；食管贲门交界处；食管胃十二指肠镜检查；电子计算机断层扫描；活检。

引用本文：

Akhmedzyanova DA, Yutsevich OK, Reshetnikov RV, Tashchyan OV, Pirogov SS, Mazurova MP, Volchenko NN, Kamalov AK, Shumskaya YuF, Mnatsakanyan MG. 将活检标本的组织学检查作为诊断“金标准”的局限性：一个例子. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):633–642.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD561354>

收到: 18.07.2023

接受: 16.11.2023

发布日期: 21.11.2023

背景

食道恶性肿瘤在全球癌症死亡率结构中排名第六位[1]，其中腺癌在工业化国家迅速增长[2]。这种食道肿瘤具有极强的侵袭性：患者的5年生存率不到20%[3]。食管和食管胃交界处腺癌发病的风险因素包括食管粘膜受机械、化学和热刺激的影响、男性、肥胖和吸烟[4]，其中最重要的风险因素是胃食管反流，随后发展为巴雷特食管[5]。疾病的预后不仅取决于肿瘤的发展阶段，还取决于肿瘤的宏观类型[6-8]。因此，W. R. C. Knight 等人的研究表明了，溃疡型食管癌患者比外生型或狭窄型肿瘤生长型患者预后更好[9]。

用于诊断食道肿瘤的放射学检查方法包括食道和胃的双对比X射线透视以及胸部器官的电子计算机断层扫描(CT)[10]。这些方法可以估计病变的体积，提示肿瘤的浸润深度和生长类型，但其主要缺点是无法对肿瘤进行组织学验证[3]。用于诊断食管肿瘤的食管胃十二指肠镜检查和经鼻内窥镜检查不仅可以直观地评估器官的状况，还可以收集材料进行形态学检查，而形态学检查又是验证肿瘤的“金标准”[11]。然而，由于组织学检查结果取决于病理形态学家和内窥镜医师的资质和经验、制备形态学检查活检标本所用试剂的质量以及内窥镜镊子活检所获材料的质量，检查结果并不总是与临床和内窥镜图像以及放射学方法的数据一致[12]。此外，在巴雷特食管背景下发生的腺癌通常以内生性生长为特征，需要特殊的活检技术，这也使诊断变得复杂[13]。

我们报告了一例吞咽困难患者的病例，该患者被确诊为食管腺癌，癌细胞已扩展至食管中三分之一和胃贲门区域。临床和器械检查数据表明该肿瘤无疑是恶性的，但反复的形态学检查并未证实临床医生的推测。只有在肿瘤专科医院进行食管胃十二指肠镜检查伴有靶向活检，才能确定诊断。

本病例报告是根据CARE (Case Report, 病例描述)指南[14]编写。

病例介绍

病史

患者N，男性，35岁。

2021年3月，开始注意到食欲逐渐下降。患者没有接受检查，因为他认为症状的出现与工作压力有关。

2022年3月，他因持续三周难以食入固体食物、恶心、呕吐和喉咙肿块感而首次就诊于全科医生。就诊时，患者身高为192cm，体重为185kg（体重指数为50.18kg/m²，三级肥胖）。

同时进行的食管胃十二指肠镜检查结果显示了，从切牙30cm处开始，几乎到贲门水平，食道内发现肿瘤组织增生，并伴有多处溃疡。进行了活组织检查；根据病理形态学检查，在检查材料中没有发现肿瘤细胞、发育不良和异型性的可靠迹象。

2022年4月，患者被转诊至消化内科，该医生要求再次进行食管胃十二指肠镜检查。在复查时，由于肿瘤呈环形分布，并伴有糜烂灶，食道中下三分之一处的管腔明显狭窄。肿瘤近端边界距离切牙25cm，远端边界距离切牙45cm，直达胃贲门部位，在那里可以看到粘膜下肿瘤浸润。在溃疡部位再次进行了活检；根据形态学检查的结果，送检材料中含有绒毛状肿瘤的碎片，外皮是轻度发育不良的圆柱形上皮。为了再次核实肿块，又进行了一次食管胃十二指肠镜检查和活检，没有发现细胞异型的迹象。

初步诊断。所发现的病理形态学变化与幽门腺腺瘤、顶细胞腺瘤或伴有高度发育不良的病灶的肿瘤细胞腺瘤的症状一致，高度怀疑为恶性肿瘤。组织学检查结果与临床和内窥镜检查结果相矛盾。鉴于内窥镜检查和组织学检查结果之间的差异，对肿瘤进行了免疫组化检查，结果显示肿瘤具有幽门免疫表型，有胃毛细血管上皮的粘蛋白和幽门腺粘蛋白的表达。肿瘤细胞没有显示出p53基因突变，也没有显示出高度的增殖活性。因此，根据免疫组化检查，无法可靠地确定肿瘤的恶性性质，肿块被认为是幽门腺腺瘤。市医疗中心的一位消化内科医生建议对患者进行动态随访。

2022年5月，患者独立求助于消化内科医生，原因是在过去3个月中，患者越来越多地抱怨进食受阻，体重下降了15kg（体重指数为46.12kg/m²）。患者在消化内科住院进行检查和确诊。

实验室诊断

血液检测显示出高尿酸血症（尿酸为634.8 μmol/l；正常值为154 - 357 μmol/l）和非特异性炎症标志物水平升高：

- 红细胞沉降率：增加到50mm/h (N 2-20)；
- 纤维蛋白原：浓度增至4.81g/l (N 1.8-4)；

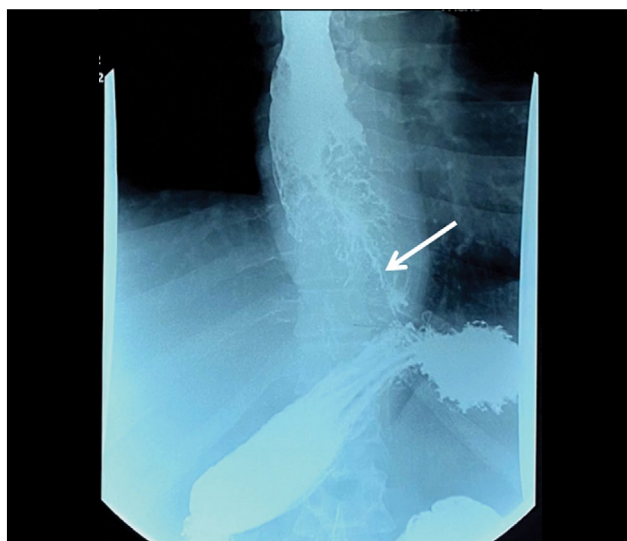


图1。食道的射线照相。食道呈环形狭窄，钡胶浆通道较细（箭头所示）。

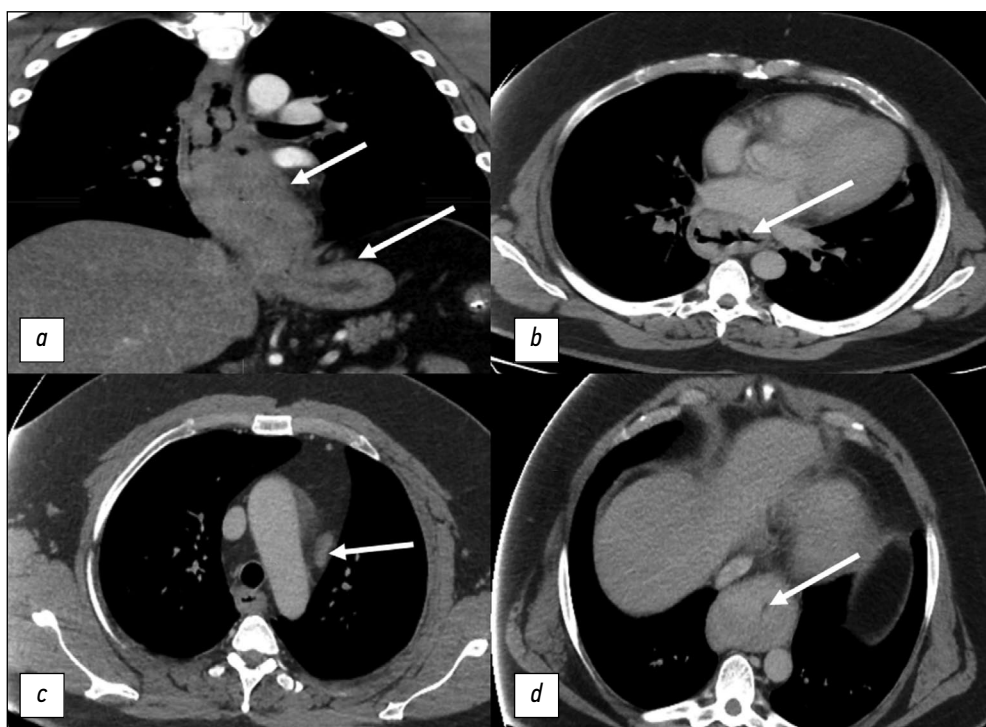


图2. 胸部器官的计算机断层扫描。白色箭头表示病理变化：*a*——食道肿瘤，延伸至胃贲门部位，长186mm；*b*——肿瘤组织大量增生，食道中三分之一处的管腔狭窄；*c*——区域主动脉旁淋巴结的肿瘤病变；*d*——食道下三分之一处的管腔狭窄达到2mm。

- C反应蛋白：浓度增至11.4mg/l (N 0-5)；
- 此外，还诊断出了潜伏性缺铁症；
- 血红蛋白：147g/l (N 132-180)；
- 色值：0.9；
- 铁： $5.9 \mu\text{mol/l}$ (N 10.7-32.2)。

仪器诊断

医生决定了进行食道和胃的钡对比X射线透视。检查结果显示了，食道中下三分之一处有一个扩展的肿块，导致管腔狭窄（图1）。

胸部器官计算机断层扫描显示了，食道肿瘤长186mm，并扩展到胃贲门部位，食道壁因息肉样增生而增厚达41mm，食道腔明显狭窄在下三分之一区域达2mm，区域淋巴结有肿瘤病变迹象（图2）。

腹腔计算机断层扫描显示没有远处转移。检查结果证明食道恶性肿瘤局部性扩散，累及胃贲门部分。

患者被转诊到肿瘤专科医院进行肿瘤诊治。根据在肿瘤医院进行的内窥镜检查，在距食道切牙24cm处，确定食道近端肿瘤浸润为多个白红色结节，相互融合，呈环状扩散至胃贲门区域。在肿瘤内部可以看到覆盖着纤维蛋白和坏死斑的深层溃疡；在距离切牙36cm处的肿瘤组织中发现了一个，确定有粘液状乳白色内容物从中流入管腔。由于肿瘤的外生成分，食管腔明显变窄（图3）。肿瘤组织呈面团状，一接触就容易出血。贲门食管交界处距切牙44cm，肿瘤呈环状浸润。肿瘤浸润沿后壁向贲门下水平扩散（图4）。

对无坏死区域的肿瘤进行了靶向多灶性活检。病理形态学检查结果符合以巴雷特食管为背景的高分化食管腺癌的模式。

诊断和治疗

患者被诊断为巴雷特食管背景下的高分化腺癌，癌细胞扩散到胃贲门部位 c T3N1M0，并伴有食管纵隔瘘的形成。

由于缺乏支持肿瘤远处转移的证据，并考虑到患者年龄较小，决定对其进行根治性手术治疗。2022年7月，患者接受了胸腔镜下的一期切

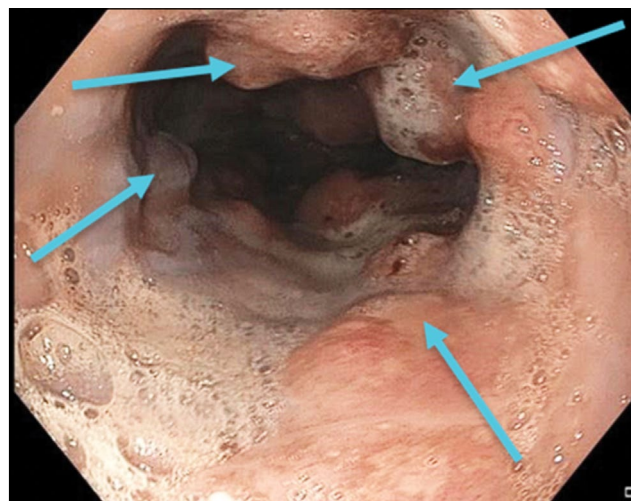


图3. 内窥镜照片。巴雷特食管引起的狭窄性腺癌。蓝色箭头表示肿瘤呈环状分布的区域。

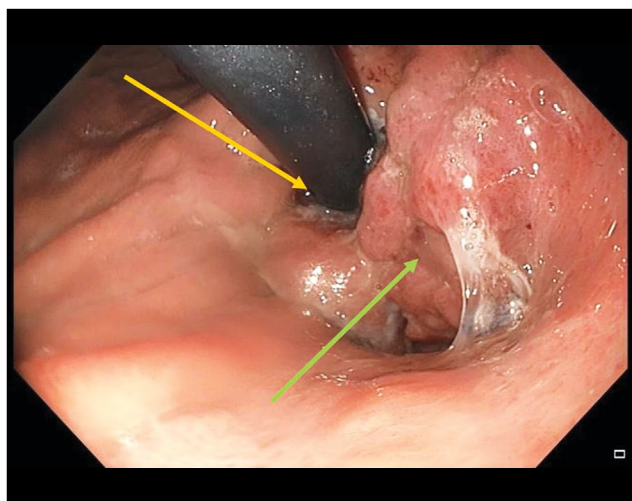


图4. 内窥镜照片。巴雷特食管引起的狭窄性腺癌。黄色箭头表示胃入口处的内窥镜，绿色箭头表示肿瘤组织。

除术和食道成形术，从胃大弯处取茎，在颈部吻合，并进行了2S淋巴腺切除。手术过程中还切除了食道纵隔瘘管。

对手术材料进行的病理形态学检查证实，在巴雷特食管的背景下，食道腺癌分化程度很高，有坏死和表面溃疡的区域。肿瘤通过食管壁粘膜和粘膜下肌层生长，扩散到胃贲门部位。值得注意的是，在11个食管周围淋巴结中的4个和沿胃小弯的6个淋巴结中的4个发现了肿瘤转移。

因此，最终诊断结果如下：巴雷特食管背景下的食管腺癌pT4N1M0，肿瘤进程为III期。

患者的术后情况因气管食管瘘的形成而变得复杂。在内窥镜真空治疗的背景下，瘘管在三周内上皮化。考虑到肿瘤进程的普遍性、疾病复发的高风险和患者的年轻，根据FOLFOX方案（亚叶酸钙、氟尿嘧啶和奥沙利铂）进行了9个疗程的辅助化疗。

在2022年12月和2023年4月的对照检查中，未发现局部性复发和肿瘤进程进展的迹象。

讨论

本病例揭示了在巴雷特食道背景下对恶性肿瘤进行内窥镜和病理形态学诊断的一系列问题。如果不能从组织学上确认肿瘤的存在过程和类型，就无法进行手术干预和其他治疗方法。选择化疗或联合放化疗，以及评估是否需要在辅助或新辅助方案中使用它们，直接取决于肿瘤过程的阶段和肿瘤的组织学结构。在所述病例中，主要问题是内窥镜和放射方法的数据与组织学检查结果之间存在差异。

现代内窥镜设备可以高分辨率地观察中空器官的粘膜。在这种情况下，基本原则应该是彻底检查整个器官，并确定粘膜上最可疑的区域。这是一项耗费大量人力和时间的操作。只有经过详细检查后，内窥镜医师才能决定是否进行靶向

活检。靶向活检有别于盲目活检和传统的镊子活检，它是利用近焦窄谱窥镜检查等清晰技术，从最可疑的部位取材[15]。

对巴雷特食管腺癌在肿瘤过程的早期阶段而言，最常见的特征是在一段变性组织内的扁平型生长[16]。在本病例中，食管腺癌是在大量腺瘤组织大量增生的背景下发生的，大量非靶向活检导致恶性过程的验证被延迟。在没有坏死的区域对肿瘤进行靶向多灶性活检后，才得以做出正确诊断。

根据文献，只有35%的食管腺癌患者能在术前进行正确的检测和分期[17]，我们描述的病例也反映了这一点。其中一个原因是镊子活检作为病理形态学检查的材料收集方法缺乏准确性。此外，在怀疑食道恶性肿瘤的情况下进行内窥镜下粘膜切除术的必要性已经得到证实[18]。如果至少取5个组织片段，活检的价值就会增加，即使在其中一个片段中意外检测非典型肿瘤细胞的概率也会增加[19, 20]。

对于活检样本中发现的变化应归因于发育不良还是恶性肿瘤，病理形态学家之间也可能存在分歧。根据A. H. Ormsby等人的报告，即使在评估一个完全切除的肿瘤时，胃肠道肿瘤专业病理学家在肿瘤是上皮严重发育不良的腺瘤还是腺癌的问题上也无法达成高度一致[21]。作者的结论是，应重新考虑利用数量有限的活检标本在组织学上区分严重发育不良和粘膜内腺癌的治疗策略。

结论

本病例清楚地说明了临床医生对病理形态学检查结果采取批判性态度的重要性。对诊断的判断应基于临床表现和仪器检查的结果。在这种情况下，如果组织学检查结果不明确，则应从病理变化中质量最好或体积最大的部分采集材料，即使为此目的需要重复检查。

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was prepared by a group of authors as a part of the research and development effort titled “Opportunistic screening of high-profile and other common diseases”, No. 123031400009-1”, (USIS No. 123031400009-1) in accordance with the Order No. 1196 dated December 21, 2022 “On approval of state assignments funded by means of allocations from the budget of the city of Moscow to the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Health Care Department, for 2023 and the planned period of 2024 and 2025” issued by the Moscow Health Care Department.

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

Authors' contribution. 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.

D.A. Akhmedzyanova — concept, collection and processing of data, data analysis, manuscript writing; O.K. Yutsevich — collection and processing of data, manuscript writing; R.V. Reshetnikov — concept, manuscript editing; O.V. Tashchyan, S.S. Pirogov, M.P. Mazurova, N.N. Volchenko, A.K. Kamalov, Y.F. Shumskaya — manuscript

editing, preparation of illustrative material; M.G. Mnatsakanyan — final editing, manuscript approval.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Digital Diagnostics Journal.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Ivan A. Blokhin for his support in the text editing.

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 Cancer J Clin*. 2018. Vol. 68, N 6. P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
2. McColl K.E.L. What is causing the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in the West and will it also happen in the East? // *J Gastroenterol*. 2019. Vol. 54, N 8. P. 669–673. doi: 10.1007/s00535-019-01593-7
3. Joseph A, Raja S, Kamath S, et al. Esophageal adenocarcinoma: A dire need for early detection and treatment // *Cleve Clin J Med*. 2022. Vol. 89, N 5. P. 269–279. doi: 10.3949/ccjm.89a.21053
4. Uhlenhopp D.J., Then E.O., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors // *Clin J Gastroenterol*. 2020. Vol. 13, N 6. P. 1010–1021. doi: 10.1007/s12328-020-01237-x
5. Zhang H.Y., Spechler S.J., Souza R.F. Esophageal adenocarcinoma arising in Barrett esophagus // *Cancer Lett*. 2009. Vol. 275, N 2. P. 170–177. doi: 10.1016/j.canlet.2008.07.006
6. Deng H.Y., Alai G., Luo J., et al. Cancerous esophageal stenosis before treatment was significantly correlated to poor prognosis of patients with esophageal cancer: a meta-analysis // *J Thorac Dis*. 2018. Vol. 10, N 7. P. 4212–4219. doi: 10.21037/jtd.2018.06.89
7. Sillah K., Pritchard S.A., Watkins G.R., et al. The degree of circumferential tumour involvement as a prognostic factor in oesophageal cancer // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009. Vol. 36, N 2. P. 368–373. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.12.052
8. Deng H.Y., Li G., Luo J. Does oesophageal stenosis have any impact on survival of oesophageal cancer patients? // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018. Vol. 27, N 3. P. 384–386. doi: 10.1093/icvts/ivy095
9. Knight W.R.C., McEwen R., Byrne B.E., et al. Endoscopic tumour morphology impacts survival in adenocarcinoma of the oesophagus // *Eur J Surg Oncol*. 2020. Vol. 46, N 12. P. 2257–2261. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.003
10. И–74 Информативность методов лучевой диагностики при различных патологических состояниях организма. Раздел 2. Диагностика патологических состояний и заболеваний желудочно-кишечного тракта / под ред. С.П. Морозова. Москва, 2018.
11. Ishihara R., Goda K., Oyama T. Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal adenocarcinoma: introduction of Japan Esophageal

Society classification of Barrett's esophagus // *J Gastroenterol*. 2019. Vol. 54, N 1. P. 1–9. doi: 10.1007/s00535-018-1491-x

12. Загайнова Е.В., Загайнов В.Е., Гладкова Н.Д., и др. Оптическая когерентная томография при хирургическом лечении рака пищевода // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2007. Т. 166(2). С. 22–26.

13. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Стилиди И.С., и др. Пищевод Барретта: от теоретических основ к практическим рекомендациям // *Практическая онкология*. 2003. Т. 4, № 2. С. 109–119.

14. Barber M.S., Aronson J.K., von Schoen-Angerer T., et al. Рекомендации CARE для описания случаев: разъяснения и уточнения // *Digital Diagnostics*. Vol. 3, N 1. С. 16–42. doi: 10.17816/DD105291

15. Wani S., Rubenstein J.H., Vieth M., Bergman J. Diagnosis and Management of Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the American Gastroenterological Association // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 151, N 5. P. 822–835. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.040

16. di Pietro M., Canto M.I., Fitzgerald R.C. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy // *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154, N 2. P. 421–436. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.041

17. Winiker M., Mantziari S., Figueiredo S.G., et al. Accuracy of preoperative staging for a priori resectable esophageal cancer // *Dis Esophagus*. 2018. Vol. 31, N 1. P. 1–6. doi: 10.1093/dote/dox113

18. Elsadek H.M., Radwan M.M. Diagnostic Accuracy of Mucosal Biopsy versus Endoscopic Mucosal Resection in Barrett's Esophagus and Related Superficial Lesions // *Int Sch Res Notices*. 2015. Vol. 2015. doi: 10.1155/2015/735807

19. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода // *Злокачественные опухоли*. 2021. Т. 11, № 3S2-1. С. 299–313. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-20

20. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw*. 2023. Vol. 21, N 4. P. 393–422. doi: 10.6004/jnccn.2023.0019

21. Ormsby A.H., Petras R.E., Henricks W.H., et al. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma // *Gut*. 2002. Vol. 51, N 5. P. 671–676. doi: 10.1136/gut.51.5.671

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 Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492

2. McColl KEL. What is causing the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in the West and will it also happen in the East? *J Gastroenterol*. 2019;54(8):669–673. doi: 10.1007/s00535-019-01593-7

3. Joseph A, Raja S, Kamath S, et al. Esophageal adenocarcinoma: A dire need for early detection and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2022;89(5):269–279. doi: 10.3949/ccjm.89a.21053
4. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(6):1010–1021. doi: 10.1007/s12328-020-01237-x
5. Zhang HY, Spechler SJ, Souza RF. Esophageal adenocarcinoma arising in Barrett esophagus. *Cancer Lett*. 2009;275(2):170–177. doi: 10.1016/j.canlet.2008.07.006
6. Deng HY, Alai G, Luo J, et al. Cancerous esophageal stenosis before treatment was significantly correlated to poor prognosis of patients with esophageal cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4212–4219. doi: 10.21037/jtd.2018.06.89
7. Sillah K, Pritchard SA, Watkins GR, et al. The degree of circumferential tumour involvement as a prognostic factor in oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36(2):368–373. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.12.052
8. Deng HY, Li G, Luo J. Does oesophageal stenosis have any impact on survival of oesophageal cancer patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27(3):384–386. doi: 10.1093/icvts/ivy095
9. Knight WRC, McEwen R, Byrne BE, et al. Endoscopic tumour morphology impacts survival in adenocarcinoma of the oesophagus. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(12):2257–2261. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.003
10. Morozov SP, editor. *I-74 Informativeness of radial diagnostics methods in various pathological conditions of the organism. Section 2: Diagnostics of pathological conditions and diseases of the gastrointestinal tract*. Moscow; 2018. (In Russ).
11. Ishihara R, Goda K, Oyama T. Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal adenocarcinoma: introduction of Japan Esophageal Society classification of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol*. 2019;54(1):1–9. doi: 10.1007/s00535-018-1491-x
12. Zagajnova EV, Zagajnov VE, Gladkova ND, et al. Optical coherence tomography in surgical treatment of esophageal cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2007;166(2):22–26.
13. Davydov MI, Ter-Ovanesov MD, Stilidi IS, et al. Barrett's esophagus: from theoretical foundations to practical recommendations. *Practical oncology*. 2003;4(2):109–119. (In Russ).
14. Barber MS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. Translation into Russian. *Digital Diagnostics*. 2022;3(1):16–42. doi: 10.17816/DD105291
15. Wani S, Rubenstein JH, Vieth M, Bergman J. Diagnosis and Management of Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2016;151(5):822–835. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.040
16. di Pietro M, Canto MI, Fitzgerald RC. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology*. 2018;154(2):421–436. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.041
17. Winiker M, Mantziari S, Figueiredo SG, et al. Accuracy of preoperative staging for a priori resectable esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2018;31(1):1–6. doi: 10.1093/dote/dox113
18. Elsadek HM, Radwan MM. Diagnostic Accuracy of Mucosal Biopsy versus Endoscopic Mucosal Resection in Barrett's Esophagus and Related Superficial Lesions. *Int Sch Res Notices*. 2015;2015. doi: 10.1155/2015/735807
19. Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, et al. Practice guidelines for drug treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancers. *Malignant tumours (Zlokačestvennyye opuholi)*. 2021;11(3S2-1):299–313. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-20
20. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(4):393–422. doi: 10.6004/jnccn.2023.0019
21. Ormsby AH, Petras RE, Henricks WH, et al. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. 2002;51(5):671–676. doi: 10.1136/gut.51.5.671

AUTHORS' INFO

* Dina A. Akhmedzyanova;

address: 24 Petrovka st. bld. 1, Russia, Moscow;
ORCID: 0000-0001-7705-9754;
eLibrary SPIN: 6983-5991;
e-mail: AkhmedzyanovaDA@zdrav.mos.ru

Olga K. Yutsevich;

ORCID: 0000-0002-3860-9853;
e-mail: o.yutsevitch@yandex.ru

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

ORCID: 0000-0002-9661-0254;
eLibrary SPIN: 8592-0558;
e-mail: r.reshetnikov@npsmr.ru

Olga V. Tashchyan, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-6759-6820;
eLibrary SPIN: 3658-1120;
e-mail: olgatash1@rambler.ru

ОБ АВТОРАХ

* Ахмедзянова Дина Альфредовна;

адрес: г. Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1;
ORCID: 0000-0001-7705-9754;
eLibrary SPIN: 6983-5991;
e-mail: AkhmedzyanovaDA@zdrav.mos.ru

Юцевич Ольга Константиновна;

ORCID: 0000-0002-3860-9853;
e-mail: o.yutsevitch@yandex.ru

Решетников Роман Владимирович, канд. ф.-м. наук;

ORCID: 0000-0002-9661-0254;
eLibrary SPIN: 8592-0558;
e-mail: r.reshetnikov@npsmr.ru

Ташян Ольга Валерьевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-6759-6820;
eLibrary SPIN: 3658-1120;
e-mail: olgatash1@rambler.ru

Sergey S. Pirogov, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-8101-2155;
eLibrary SPIN: 7812-5502;
e-mail: pirogov@mail.ru

Maria P. Mazurova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-4873-4455;
eLibrary SPIN: 4455-3055;
e-mail: mnioi_morphology@mail.ru

Nadezhda N. Volchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-0421-4172;
e-mail: mnioi_morphology@mail.ru

Aziz K. Kamalov;
ORCID: 0000-0001-7376-6056;
eLibrary SPIN: 1671-1600;
e-mail: kak6768@mail.ru

Yuliya F. Shumskaya;
ORCID: 0000-0002-8521-4045;
eLibrary SPIN: 3164-5518;
e-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru

Marina G. Mnatsakanyan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-9337-7453;
eLibrary SPIN: 2015-1822;
e-mail: mnatsakanyan08@mail.ru

Пирогов Сергей Сергеевич, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8101-2155;
eLibrary SPIN: 7812-5502;
e-mail: pirogov@mail.ru

Мазурова Мария Павловна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-4873-4455;
eLibrary SPIN: 4455-3055;
e-mail: mnioi_morphology@mail.ru

Волченко Надежда Николаевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0421-4172;
e-mail: mnioi_morphology@mail.ru

Камалов Азиз Кураглиевич;
ORCID: 0000-0001-7376-6056;
eLibrary SPIN: 1671-1600;
e-mail: kak6768@mail.ru

Шумская Юлия Федоровна;
ORCID: 0000-0002-8521-4045;
eLibrary SPIN: 3164-5518;
e-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru

Мнацакянн Марина Генриковна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9337-7453;
eLibrary SPIN: 2015-1822;
e-mail: mnatsakanyan08@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568134>

Сложность дифференциальной диагностики карциноматоза и туберкулёза брюшины у молодой пациентки с асцитом: описание случая

Т.С. Нефедова¹, Ю.Ф. Шумская², М.В. Юраж¹, А.С. Панферов¹, П.В. Сенчихин^{1,3},
А.Е. Грабарник⁴, И.О. Щекотуров¹, М.Г. Мнацаканян¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация;

² Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий, Москва, Российская Федерация;

³ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Российская Федерация;

⁴ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом, Москва, Российская Федерация;

АННОТАЦИЯ

Сложность дифференциальной диагностики между туберкулёзом брюшины и карциноматозом брюшины заключается в схожести клинической картины, а также данных лабораторных и инструментальных методов обследования. Туберкулёз брюшины, так же, как и карциноматоз брюшины, может сопровождаться развитием асцита, конгломератов лимфоузлов и петель кишечника.

В статье описано клиническое наблюдение молодой пациентки, которая после вторых родов отметила появление интенсивных болей в шее, между лопатками. В дальнейшем, через два месяца с начала симптомов, пациентка перенесла пневмонию с положительным ответом на антибактериальную терапию. Ещё через два месяца она впервые отметила появление рецидивирующего асцита и гастроинтестинальной симптоматики. При обследовании были выявлены изменения яичников и признаки карциноматоза брюшины, а также очаги в лёгких. Однако нетипичная для карциноматоза брюшины клиническая картина и специфическое поражение лёгких позволили заподозрить туберкулёз множественных локализаций. Диагноз был подтверждён по данным лапароскопии с биопсией поражённых тканей и последующим гистологическим и лабораторным подтверждением этиологической роли *Mycobacterium tuberculosis*. Описанный случай показывает важность использования всех доступных методов диагностики в установлении причин асцита у молодых пациенток для дифференциальной диагностики между специфической и неопластической этиологией.

Ключевые слова: туберкулёз множественных локализаций; абдоминальный туберкулёз; туберкулёз органов брюшной полости; карциноматоз брюшины; асцит; описание случая.

Как цитировать:

Нефедова Т.С., Шумская Ю.Ф., Юраж М.В., Панферов А.С., Сенчихин П.В., Грабарник А.Е., Щекотуров И.О., Мнацаканян М.Г. Сложность дифференциальной диагностики карциноматоза и туберкулёза брюшины у молодой пациентки с асцитом: описание случая // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 643–652. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568134>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568134>

Difficulty in the differential diagnosis of peritoneal carcinomatosis and tuberculosis in a young female patient with ascites: a case report

Tamara S. Nefedova¹, Yuliya F. Shumskaya², Marta V. Yurazh¹, Alexandr S. Panferov¹, Pavel V. Senchikhin^{1,3}, Alexei E. Grabarnik⁴, Igor O. Shchekoturov¹, Marina G. Mnatsakanyan¹

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

² Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation;

³ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation;

⁴ Moscow Scientific and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russian Federation;

ABSTRACT

The differential diagnosis between peritoneal tuberculosis and peritoneal carcinomatosis is quite challenging because of the similarity of the clinical picture and laboratory and instrumental examination data. Peritoneal tuberculosis and peritoneal carcinomatosis may present with the development of ascites, lymph nodes, and intestinal loop conglomerates. This article presents the clinical case of a young patient who, after her second childbirth, noted the appearance of intense pain in the neck and between the scapulae. Two months later, she experienced pneumonia with a positive reaction to antibiotic therapy. After another 2 months, she experienced recurrent ascites and gastrointestinal symptoms for the first time. The examination revealed ovarian masses and signs of peritoneal carcinomatosis and lung nodules. However, the clinical presentation was atypical for peritoneal carcinomatosis, and lung lesions were suspicious for tuberculosis, which allowed us to hypothesize the presence of tuberculosis of multiple localizations. The diagnosis was confirmed by laparoscopy with a biopsy of the involved tissues and subsequent histological and laboratory confirmation of the etiological role of *Mycobacterium tuberculosis*. The described case demonstrates the importance of using all available diagnostic methods to establish the causes of ascites in young female patients for differential diagnosis between specific and neoplastic etiologies.

Keywords: tuberculosis of multiple localizations; peritoneal tuberculosis; tuberculosis of abdominal organs; peritoneal carcinomatosis; ascites; case report.

To cite this article:

Nefedova TS, Shumskaya YuF, Yurazh MV, Panferov AS, Senchikhin PV, Grabarnik AE, Shchekoturov IO, Mnatsakanyan MG. Difficulty in the differential diagnosis of peritoneal carcinomatosis and tuberculosis in a young female patient with ascites: a case report. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):643–652. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568134>

Received: 08.08.2023

Accepted: 07.11.2023

Published online: 16.11.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568134>

一名年轻腹水患者腹膜转移癌和腹部结核的鉴别诊断难题：病例介绍

Tamara S. Nefedova¹, Yuliya F. Shumskaya², Marta V. Yurazh¹, Alexandr S. Panferov¹, Pavel V. Senchikhin^{1,3}, Alexei E. Grabarnik⁴, Igor O. Shchekoturov¹, Marina G. Mnatsakanyan¹

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

² Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation;

³ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation;

⁴ Moscow Scientific and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russian Federation;

简评

腹部结核和腹膜转移癌的鉴别诊断难点在于临床表现、实验室和仪器检查方法的数据的相似性。腹腔结核和腹膜转移癌都可能伴有腹水、淋巴聚集体和肠襻的形成。

文章描述了对一名年轻患者的临床观察。第二次分娩后，患者发现了肩胛骨之间的颈部出现剧烈疼痛。随后，在出现症状两个月后，患者患上了肺炎，并对抗生素治疗产生了积极反应。两个月后，她首次发现了反复腹水和胃肠道症状。检查发现了卵巢病变、腹膜转移癌征候以及肺部病灶。然而，腹膜转移癌的临床表现并不典型，而且肺部有特殊病变，因此怀疑是多部位结核。通过腹腔镜检查和受影响组织的活检，以及随后的组织学和实验室检查，确诊为 *Mycobacterium tuberculosis*。

该病例表明，在确定年轻女性患者腹水的病因时，必须使用所有可用的诊断方法，以便对特异性病因和肿瘤性病因进行鉴别诊断。

关键词：多部位结核；腹部结核；腹腔结核；腹膜转移癌；腹水；病例介绍。

引用本文：

Nefedova TS, Shumskaya YuF, Yurazh MV, Panferov AS, Senchikhin PV, Grabarnik AE, Shchekoturov IO, Mnatsakanyan MG. 一名年轻腹水患者腹膜转移癌和腹部结核的鉴别诊断难题：病例介绍. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):643–652. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568134>

收到: 08.08.2023

接受: 07.11.2023

发布日期: 16.11.2023

背景

腹部结核是肝脏、脾脏、大肠和小肠、腹腔内淋巴结、盆腔器官和腹膜的一种特殊病变[1]。腹部结核可表现为腹水、淋巴结和肠环结块形成、肿瘤抗原 CA-125 浓度升高，这就需要与卵巢癌进展导致的腹膜转移癌进行鉴别诊断，尤其是在常规临床实践中[2, 3]。由于缺乏诊断结核性腹膜炎的无创“金标准”，这种情况更加严重[4]。

我们介绍一个临床病例，患者是一名21岁女生，患有以反复性腹水为主要临床表现的多灶性结核病。病例介绍是根据CARE指南（CAsE REports guide）[5]编写的。

病例介绍

一名出生并长期居住在达吉斯坦共和国的21岁女性患者于2021年1月因以下主诉到消化内科医生处就诊：

- 腹部肿大；
- 下腹部疼痛，主要在右侧，并向右下肢疼痛放散；
- 腹泻，每天最多三次，无病理性杂质；
- 食欲减退；
- 体力劳动时呼吸困难；
- 全身无力。

病史

2020年2月，在第二次足月产两天后，她发现左侧颈部、肩膀上和肩胛区开始出现剧烈疼痛，包括在夜间，但她并未就此就医。

2020年4月，出现右侧胸痛、右侧肋下痛，体温升至39℃，在居住地的综合医院进行胸部X射线摄影，发现右侧多节性肺炎并发胸膜炎。开始进行抗生素治疗（美罗培南、阿奇霉素），临床效果良好。由于抗生素治疗的临床反应良好，居住地的医生将肺部的变化解释为医院外非特异性细菌性肺炎。

自2020年6月起，在食欲减退的背景下，患者开始发现腹部肿大。对腹腔器官进行了超声波检查，发现有适量的游离液体。每天服用50mg剂量的螺内酯没有效果，腹部体积继续增大。

2020年9月，在居住地的医院进行了腹腔穿刺术，获得了约500ml淡液体，但没有进行对其的检查。

到2020年12月，腹水再次增加。血液检查显示了C反应蛋白浓度上升至28.4mg/L（正常值小于5mg/L），红细胞沉降率升高至48mm/h（正常值小于20mm/h），白细胞减少至 $3 \times 10^9/L$ （正常值 4 至 $9 \times 10^9/L$ ）。胸腔和腹腔计算机断层扫描（CT）显示：双肺多发炎性病变、肝脾肿大、腹水、左侧腹部结肠和小肠环结块、腹膜后淋巴结病变。盆腔器官的超声波检查显示了，左侧卵巢增大并发生囊性转变，盆腔内有大量液体。在道格拉斯腔穿刺术时，获得了1100ml草黄色液体，其细胞

学检查显示了，在无结构物质的背景下，局灶性中性粒细胞聚集、罕见淋巴细胞和间皮细胞；培养中未发现微生物生长。开始进行治疗：阿莫西林+克拉维酸，剂量为875/125mg，每天2次；螺内酯，剂量为100mg/天。治疗开始后，患者出现腹泻，每天腹泻达5-7次，粪便中Clostridium difficile的毒素A和毒素B分析呈阴性。

2021年1月，患者因上述主诉前往消化内科医生就诊，并在俄罗斯谢切诺夫大学临床医院消化内科住院治疗。

物理、实验室和仪器的诊断结果

在血常规检查中，C反应蛋白浓度和红细胞沉降率在白细胞减少的背景下仍保持同一水平。

食管胃十二指肠镜检查结果：未发现病变。

结肠镜检查结果：粘膜完好无损；进行了活检，大肠和回肠显微镜下未发现任何变化。

进行了肺部CT检查：

- 在I、II和VI节段发现了“树芽”型结构和大小达8mm的支气管周围病灶，并有融合倾向；
- 左肺尖胸膜下有大小为 15×11 mm形状不规则的肿块；
- 纵隔淋巴结肿大，最大可达12mm（图1）。

对盆腔器官进行了超声波检查：

- 两个卵巢的轮廓不平整，因为有圆形的小回声增生，轮廓相对清晰平坦（最大直径为3mm，无血流信号）；
- 盆腔内有游离液体；
- 在两侧卵巢附近的游离液体背景下，可看到形状细长、轮廓清晰、相对平滑的回声结构，长约56mm，厚约15mm，有血流轨迹。

由于之前的检查发现了一些变化，对腹部器官进行了静脉注射造影剂的CT扫描：

- 大量游离液体；
- 肠系膜和大网膜纤维增厚、水肿，其中可发现长达8mm的淋巴结；
- 卵巢不增大，轮廓不规则，结构不均匀（图2）。

患者还接受了妇科医生的会诊。血清中的CA-125浓度为268IU/ml（正常值小于35 IU/ml），但血管紧张素转换酶活性、癌胚抗原、绒毛膜促性腺激素β亚基和肿瘤标志物HE4的浓度均在参考值范围内。

考虑到小肠和大肠环结块的病史数据以及肠道症状的存在，决定进行磁共振肠动描记法。磁共振肠动描记法显示了，小肠壁呈环状均匀增厚，小肠起始部分管腔变窄至12mm，持续约50cm，造影剂聚集增加，大网膜呈“饼状”浸润，腹腔内有大量游离液体（图3）。

结核病医生会诊，认为腹膜炎和肺部炎症过程有特有病因。再次进行腹腔穿刺术，获得了浅液体，主要含有淋巴细胞，蛋白质为58g/L，葡萄糖为200mmol/L和血清腹水的白蛋白梯度为9.6g/L。未检测到抗酸杆菌，但聚合酶链反应检测到结核分枝杆菌（Mycobacterium tuberculosis）DNA。

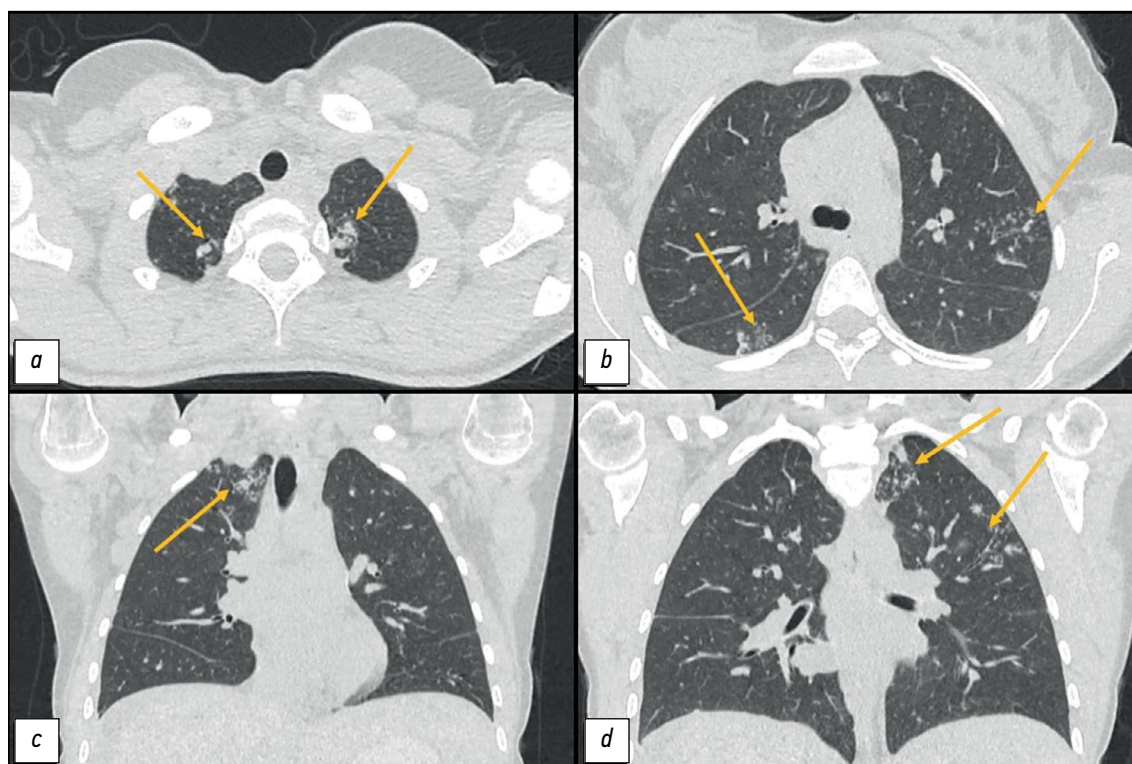


图1. 胸部计算机断层扫描: *a*和*d*——轴状面; *b*和*c*——冠状面。以箭头所示: 为支气管周围病灶, 肺尖中的结核区。

患者在一家专科医院接受了进一步检查, T-SPOT.TB检测和腹水液体检测的结果呈阳性, 诊断性腹腔镜检查显示了壁腹膜和内脏腹膜有播散性病变, 输卵管有浸润性病变。用齐尔-尼尔森 (Ziehl-Neelsen) 染色法对腹膜和输卵管活检标本进行检查时, 未发现抗酸杆菌, 也未发现 *M. tuberculosis complex* DNA。值得注意的是, 在组织学检查中, 所有材料都是肉芽组织碎片, 其中有大量巨噬细胞-上皮细胞-透明细胞肉芽肿, 有些肉芽肿还伴有干酪样坏死。

诊断

因此, 根据检查数据, 患者被诊断为“全身多处结核: 浸润期播散性肺结核, 结核分枝杆菌(-); 浸润期胸内淋巴结结核; 腹膜结核, 活动期, 结核分枝杆菌(-), 结核分枝杆菌DNA(+); 结核性输卵管炎, 活动期, 结核分枝杆菌(-); 浸润期腹内淋巴结结核。腹水”。

治疗

根据临床建议, 按照以下方案进行治疗:

- 美罗培南, 剂量为1.0g, 每天3次, 静脉注射;
- 10%的异烟肼, 剂量为5.0ml, 静脉注射;
- 莫西沙星, 剂量为0.4g, 静脉注射;
- 利福平, 剂量为0.45g, 服用;
- 吡嗪酰胺, 剂量为1.5g。

药物治疗是在保肝和解毒治疗的背景下进行的。

传变和结果

治疗期间出现了积极的动态变化: 疼痛综合征得到控制, 腹水完全消退。患者在居住地的一名结核病医生的随访下出院。六个月后, 在特疗程的背景下进行了动态检查, 患者感觉满意, 体温稳定, 疼痛综合征不再困扰, 腹水也没有复发。



图2. 对比度增强的腹腔和盆腔计算机断层扫描: *a*——冠状面; *b*和*c*——轴状面。以箭头所示: *a*和*b*——卵巢结构不均匀, 轮廓不规则; *c*——大网膜浸润和肿胀。

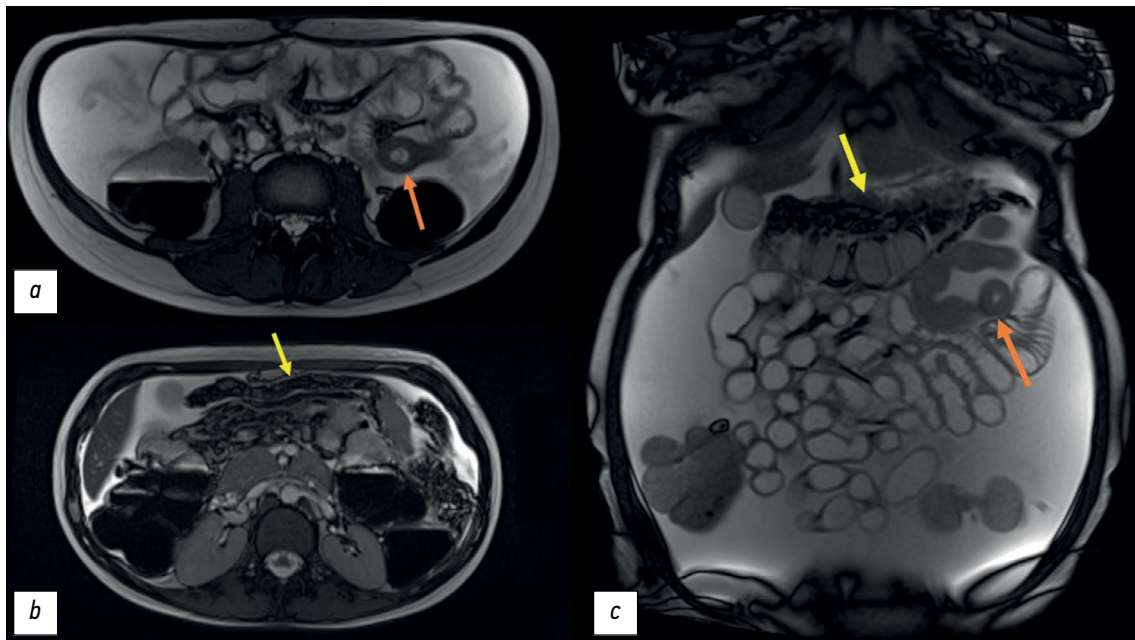


图3。磁共振成像，T2加权图像：a和b——轴向面；c——冠状面；空肠壁增厚以橙色箭头所示；大网膜增厚以黄色箭头所示。

讨论

腹膜结核很难诊断，因为它的临床表现没有特异性，而且缺乏相关的诊断标志物。腹膜结核很少是原发性的。因此，在检查过程中，有必要排除最常见位置的特定病变迹象，特别是肺部。原发性肠道或输卵管感染可能会污染腹膜，在这种情况下，肺组织将完好无损[6]。

在我们描述的病例中，尚不清楚主要病灶是肺部还是小肠，根据磁共振肠动描记法的数据确定小肠参与了病理过程。此外，应该注意的是，结核病的现代病程的特点是趋于全身化，渗出型的频率增加。卵巢结核时，肿瘤标志物CA-125浓度升高，给与恶性肿瘤的鉴别诊断带来了一定的困难，我们的病例就是如此。I. H. Chen等人在他们的研究中提供的数据显示，在结核过程中，CA-125的升高比卵巢恶性肿瘤低3-5倍[7]，但其他作者指出CA-125水平的升高可达18554U/ml [8]。

腹膜结核的特点是复发性腹水，但也可能出现粘连性（粘附性）和干酪样坏死性腹水。在检查腹水液体时，由于淋巴细胞增多、高蛋白浓度和小于11g/L的血清腹水白蛋白梯度，脑脊液淋巴细胞增高是一个特征，我们的病例也出现了这种情况。许多国外文献提供的数据表明，腹水液体中腺苷脱氨酶的测定具有很高的诊断意义[9]，但这种方法目前并未得到广泛应用。在实验室方法中， γ 干扰素释放试验（IGRA）对腹膜结核的诊断价值最高，其检测该疾病的灵敏度为91.18%，特异性为83.33%，准确度为90%[10]。最初，IGRA是专门设计来取代结核菌素试验诊断潜伏结核感染的，而不是用来诊断活动性结核病的，因为活动性结核病只能通过微生物学方法确定。然而，根据M. K. EL-Deeb等人的研究，T-SPOT.TB检测在

诊断活动性肺结核方面具有高度特异性，而在诊断高危人群的潜伏肺结核方面具有优势，这还需要进一步研究[10]。在我们的病例中，T-SPOT.TB检测在血液和腹水液体中均显示阳性，而结核过程是活动性的。

放射性检查方法在腹膜结核和腹膜转移癌的鉴别诊断中发挥着重要作用。R.V.Ramanan和V.Venu描述了通过计算机断层扫描发现的“网膜饼状”特征（网膜弥漫性浸润的放射学图像），作者认为该特征有助于区分这两种疾病[11]。然而，其他作者指出，在这种临床情况下，放射性检查方法的诊断价值不足。例如，J.Kattan等人引用了CT和磁共振成像的观察结果，其中CT和磁共振成像结果毫无疑问是腹膜转移癌，但伴有活检的腹腔镜检查证实了病变的结核性质[12]。可以看出，在腹腔结核中，回肠和盲肠末端的肠壁增厚占主导地位[13]。在我们的病例中，在对腹腔器官进行磁共振肠动描记法时，我们注意到小肠近端出现了均匀的主动造影剂聚集性狭窄增厚，以及网膜浸润和腹膜小肿块，提示有粟粒性播散（见图1）。

诊断腹膜结核的“金标准”被认为是腹腔镜手术，然后对手术获得的活检标本进行组织学检查。如果能看到粟粒状病变，并发现伴有干酪样坏死的特异性肉芽肿，即可确诊[14]。值得注意的是，B.Huang等人的研究显示了，与实验室检测（CA-125、T-SPOT.TB和红细胞沉降率）相比，腹腔镜检查作为一种独立的诊断方法并无优势[15]。

结论

由于结核病和腹膜转移癌的临床表现相似，鉴别诊断时需要使用所有可用的工具。腹膜结核应

被视为腹水的可能病因之一，包括腹膜病理变化和CA-125浓度升高的女生，即使临床表现为卵巢恶性肿瘤伴腹膜转移癌。

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was prepared by a group of authors as a part of the research and development effort titled "Opportunistic screening of high-profile and other common diseases", No. 123031400009-1", (USIS No. 123031400009-1) in accordance with the Order No. 1196 dated December 21, 2022 "On approval of state assignments funded by means of allocations from the budget of the city of Moscow to the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Health Care Department, for 2023 and the planned period of 2024 and 2025" issued by the Moscow Health Care Department.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hopewell P.C., Jasmer R.M. Overview of clinical tuberculosis. In: *Tuberculosis and the tubercle bacillus*. 2004. P. 13–31. doi: 10.1128/9781555817657.ch2
- Oge T., Ozalp S.S., Yalcin O.T., et al. Peritoneal tuberculosis mimicking ovarian cancer // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012. Vol. 162, N 1. C. 105–108. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.010
- Nissim O., Ervin F.R., Dorman S.E., Jandhyala D. A Case of Peritoneal Tuberculosis Mimicking Ovarian Cancer in a Young Female // *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2022. Vol. 2022. doi: 10.1155/2022/4687139
- Zhou X.X., Liu Y.-L., Zhai K., Shi H.-Z., Tonga Z.-H. Body fluid interferon- γ release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in adults: a systematic review and meta-analysis // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5, N 1. P. 15284. doi: 10.1038/srep15284
- Barber M.S., Aronson J.K., von Schoen-Angerer T., и др. Рекомендации CARE для описания случаев: разъяснения и уточнения // *Digital Diagnostics*. 2022. T. 3, № 1. C. 16–42. doi: 10.17816/DD105291
- Gudu W. Isolated ovarian tuberculosis in an Immuno-competent woman in the post partum period: case report // *Journal of Ovarian Research*. 2018. Vol. 11. P. 1–4. doi: 10.1186/s13048-018-0472-2
- Chen I.H., Torng P.-L., Lee C.-Y., et al. Diagnosis of peritoneal tuberculosis from primary peritoneal cancer // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18, N 19. P. 10407. doi: 10.3390/ijerph181910407
- Maheshwari A., Gupta S., Rai S., et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with peritoneal tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer // *South Asian Journal of Cancer*. 2021. Vol. 10, N 2. P. 102–106. doi: 10.1055/s-0041-1736030

REFERENCES

- Hopewell PC, Jasmer RM. Overview of clinical tuberculosis. In: *Tuberculosis and the tubercle bacillus*. 2004:13–31. doi: 10.1128/9781555817657.ch2

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

Authors' contribution. 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. The major contributions are distributed as follows: T.S. Nefedova, Yu.F. Shumskaya — concept, collection and processing of data, data analysis, manuscript writing; P.V. Senchikhin, M.V. Yurazh — collection and processing of data, manuscript writing; A.S. Panferov — concept, manuscript editing; I.O. Shchekoturov — manuscript editing, preparation of illustrative material; A.E. Grabarnik, M.G. Mnatsakanyan — final editing, manuscript approval.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in *Digital Diagnostics Journal*.

- Zhou R., Qiu X., Ying J., et al. Diagnostic performance of adenosine deaminase for abdominal tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Public Health*. 2022. Vol. 10. P. 938544. doi: 10.3389/fpubh.2022.938544
- EL-Deeb M., Malwany H.E.L., Khalil Y., Mourad S., et al. Interferon Gamma Release Assays (IGRA) in the Diagnosis of Active Pulmonary Tuberculosis // *Journal of High Institute of Public Health*. 2014. Vol. 44, N 1. P. 33–40. doi: 10.21608/JHIPH.2014.20355
- Ramanan R.V., Venu V. Differentiation of peritoneal tuberculosis from peritoneal carcinomatosis by the Omental Rim sign. A new sign on contrast enhanced multidetector computed tomography // *European Journal of Radiology*. 2019. Vol. 113. P. 124–134. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.02.019
- Kattan J., Haddad F.Gh., Menassa-Moussa L., et al. Peritoneal tuberculosis: A forsaken yet misleading diagnosis // *Case Reports in Oncological Medicine*. 2019. Vol. 2019. doi: 10.1155/2019/5357049
- Debi U., Ravisankar V., Prasad K.K., et al. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited // *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, N 40. P. 14831. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14831
- Purbadi S., Indarti J., Winarto H., et al. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer case report: Laparoscopy as diagnostic modality // *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021. Vol. 88. P. 106495. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106495
- Huang B., Cui D.J., Ren Y., et al. Comparison between laparoscopy and laboratory tests for the diagnosis of tuberculous peritonitis // *Turkish journal of medical sciences*. 2018. Vol. 48, N 4. P. 711–715. doi: 10.3906/sag-1512-147

- Oge T, Ozalp SS, Yalcin OT, et al. Peritoneal tuberculosis mimicking ovarian cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;162(1):105–108. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.010

3. Nissim O, Ervin FR, Dorman SE, Jandhyala D. A Case of Peritoneal Tuberculosis Mimicking Ovarian Cancer in a Young Female. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2022;2022. doi: 10.1155/2022/4687139
4. Zhou XX, Liu Y-L, Zhai K, Shi H-Z, Tonga Z-H. Body fluid interferon- γ release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2015;5(1):15284. doi: 10.1038/srep15284
5. Barber MS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. Translation into Russian. *Digital Diagnostics*. 2022;3(1):16–42. doi: 10.17816/DD105291
6. Gudu W. Isolated ovarian tuberculosis in an Immuno-competent woman in the post partum period: case report. *Journal of Ovarian Research*. 2018;11:1–4. doi: 10.1186/s13048-018-0472-2
7. Chen IH, Torng P-L, Lee C-Y, et al. Diagnosis of peritoneal tuberculosis from primary peritoneal cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(19):10407. doi: 10.3390/ijerph181910407
8. Maheshwari A, Gupta S, Rai S, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with peritoneal tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer. *South Asian Journal of Cancer*. 2021;10(2):102–106. doi: 10.1055/s-0041-1736030
9. Zhou R, Qiu X, Ying J, et al. Diagnostic performance of adenosine deaminase for abdominal tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:938544. doi: 10.3389/fpubh.2022.938544
10. EL-Deeb M, Malwany HEL, Khalil Y, Mourad S, et al. Interferon Gamma Release Assays (IGRA) in the Diagnosis of Active Pulmonary Tuberculosis. *Journal of High Institute of Public Health*. 2014;44(1):33–40. doi: 10.21608/JHIPH.2014.20355
11. Ramanan RV, Venu V. Differentiation of peritoneal tuberculosis from peritoneal carcinomatosis by the Omental Rim sign. A new sign on contrast enhanced multidetector computed tomography. *European Journal of Radiology*. 2019;113:124–134. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.02.019
12. Kattan J, Haddad FGh, Menassa-Moussa L, et al. Peritoneal tuberculosis: A forsaken yet misleading diagnosis. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2019;2019. doi: 10.1155/2019/5357049
13. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, et al. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(40):14831. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14831
14. Purbadi S, Indarti J, Winarto H, et al. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer case report: Laparoscopy as diagnostic modality. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021;88:106495. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106495
15. Huang B, Cui DJ, Ren Y, et al. Comparison between laparoscopy and laboratory tests for the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Turkish journal of medical sciences*. 2018;48(4):711–715. doi: 10.3906/sag-1512-147

AUTHORS' INFO

* Yuliya F. Shumskaya;

address: 24/1 Petrovka street, 127051, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-8521-4045;
eLibrary SPIN: 3164-5518;
e-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru

Tamara S. Nefedova, MD;

ORCID: 0000-0002-6718-8701;
eLibrary SPIN: 3097-4977;
e-mail: prosto.toma.22@gmail.com

Marta V. Yurazh, MD;

ORCID: 0000-0001-6759-6820;
eLibrary SPIN: 4872-7130;
e-mail: yurazh_m_v@staff.sechenov.ru

Alexandr S. Panferov, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-4324-7615;
eLibrary SPIN: 5747-9842;
e-mail: panferov_a_s@staff.sechenov.ru

Pavel V. Senchikhin, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-0496-4504;
eLibrary SPIN: 8293-6144;
e-mail: paulus200271@mail.ru

Alexei E. Grabarnik, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0009-0009-4885-3321;
eLibrary SPIN: 5923-8630;
e-mail: a.grabarnik@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* Шумская Юлия Фёдоровна;

адрес: Россия, 127051, Москва, ул.Петровка, д.24, стр. 1;
ORCID: 0000-0002-8521-4045;
eLibrary SPIN: 3164-5518;
e-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru

Нефедова Тамара Сергеевна;

ORCID: 0000-0002-6718-8701;
eLibrary SPIN: 3097-4977;
e-mail: prosto.toma.22@gmail.com

Юраж Марта Валериевна;

ORCID: 0000-0001-6759-6820;
eLibrary SPIN: 4872-7130;
e-mail: yurazh_m_v@staff.sechenov.ru

Панферов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-4324-7615;
eLibrary SPIN: 5747-9842;
e-mail: panferov_a_s@staff.sechenov.ru

Сенчихин Павел Владимирович, канд. мед. наук,

ORCID: 0000-0003-0496-4504;
eLibrary SPIN: 8293-6144;
e-mail: paulus200271@mail.ru

Грабарник Алексей Ефимович, канд. мед. наук;

ORCID: 0009-0009-4885-3321;
eLibrary SPIN: 5923-8630;
e-mail: a.grabarnik@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Igor O. Shchekoturov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-2167-8908;
eLibrary SPIN: 6885-6834;
e-mail: samaramail@bk.ru

Marina G. Mnatsakanyan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-9337-7453;
eLibrary SPIN: 2015-1822;
e-mail: mnatsakanyan08@mail.ru

Щекотуров Игорь Олегович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2167-8908;
eLibrary SPIN: 6885-6834;
e-mail: samaramail@bk.ru

Мнацакян Марина Генриковна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9337-7453;
eLibrary SPIN: 2015-1822;
e-mail: mnatsakanyan08@mail.ru