



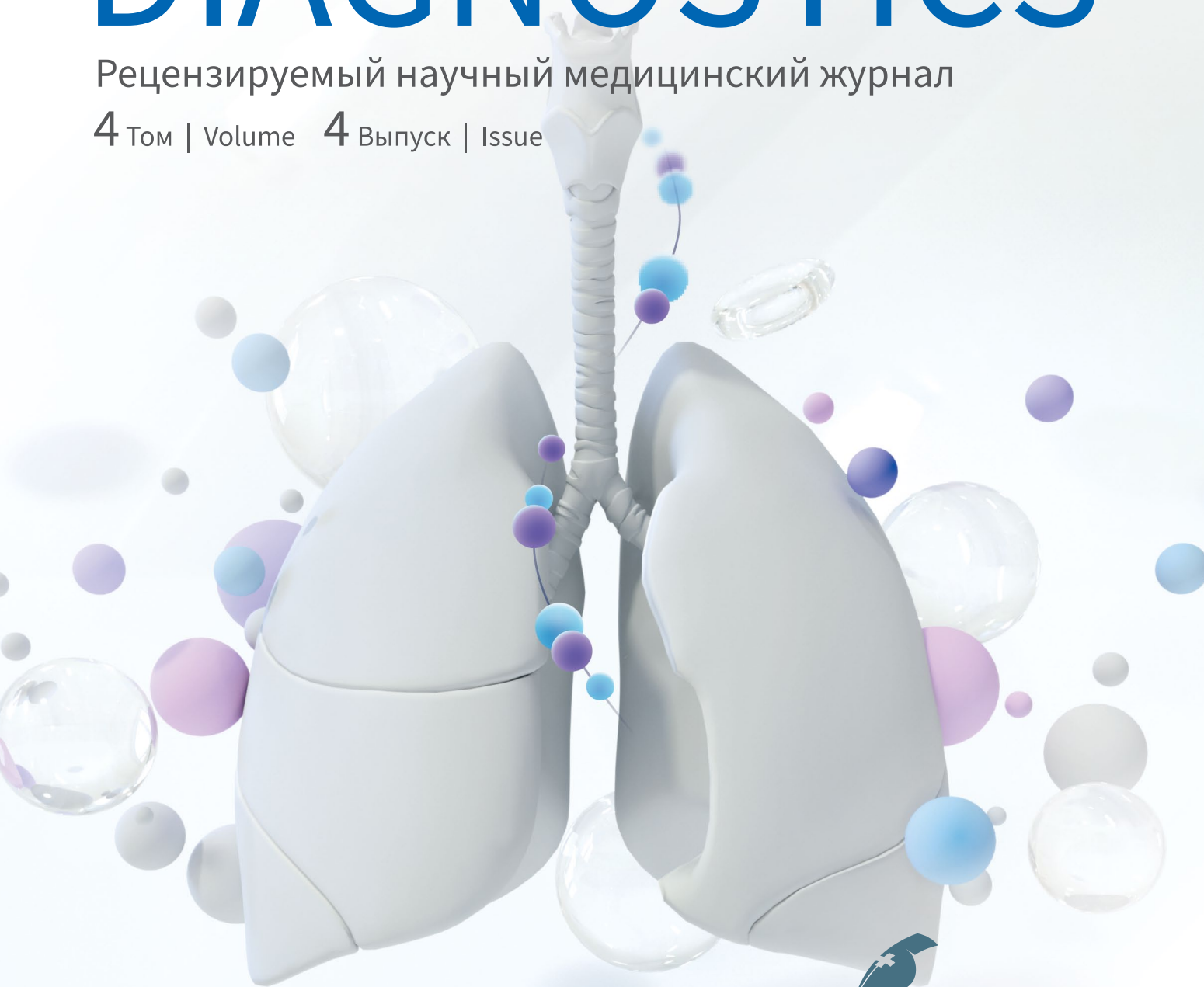
ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ
И ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ

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

DIGITAL DIAGNOSTICS

Рецензируемый научный медицинский журнал

4 Том | Volume 4 Выпуск | Issue



2023



ЭКО • ВЕКТОР

<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-rr.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)

Mannelli L., MD (Нью-Йорк, США)

ORCID: 0000-0002-9102-4176

Матвеев И.А., д.т.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-2005-9467

Мацелишвили 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. (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. Protsenko, 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

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

SYSTEMATICAL REVIEWS AND META-ANALYSES

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

REVIEWS

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

TECHNICAL REPORTS

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

CASE REPORTS

- Natalia G. Poteshkina, Elena A. Kovalevskaya, Valentin E. Sinitsyn, Elena A. Mershina, Daria A. Filatova, Galina B. Selivanova, Yavilika R. Shashkina*
Difficulties in myocarditis diagnosis: a case report 605
- Sofia F. Ageeva, Daria A. Filatova, Elena A. Mershina, Valentin E. Sinitsyn*
"Rice bodies" symptoms on magnetic resonance imaging of the shoulder in a patient with rheumatoid arthritis 616
- Tairkhan B. Dautov, Bauyrzhan B. Kaliyev, Bibissara T. Yerekesh*
Left ventricular noncompaction with ventricular aneurysm in a 6-year-old patient 625
- 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*
Tissue sampling and histopathological limitations in esophageal cancer 633
- Tamara S. Nefedova, Yuliya F. Shumskaya, Marta V. Yurazh, Alexandr S. Panferov, Pavel V. Senchikhin, Alexei E. Grabarnik, Igor O. Shchekoturov, Marina G. Mnatsakanyan*
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分或更高被认为是具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

Список сокращений

ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения
 ДКУ — динамическое контрастное усиление
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 бпМРТ — бипараметрическая магнитно-резонансная томография
 мпМРТ — мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

T2-ВИ — T2-взвешенные изображения
 ТрУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование
 SS-EPI (single short echo planar pulse) — одиночный короткий эхо-планарный импульс
 TSE (turbo-spin-echo) — турбо-спиновое эхо

ОБОСНОВАНИЕ

При клиническом ведении пациентов с повышенным уровнем простатспецифического антигена важную роль играет мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ), включающая T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) и динамическое контрастное усиление (ДКУ).

Проведение МРТ позволяет выявить клинически значимый рак предстательной железы, диагностировать экстракапсулярную экстензию, стадировать онкологический процесс. Для стандартизации сбора данных МРТ, интерпретации изображений Американским колледжем радиологии (American College of Radiology, ACR), Европейским урологическим обществом (European Symposium on Urogenital Radiology, ESUR) в 2019 году была выпущена система оценки данных и формирования заключения (Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS) в виде версии 2.1 (v2.1) [1].

С 2020 года европейские и американские руководства по урологии рекомендуют проводить мультипараметрическую МР-визуализацию (мпМРТ) у не подвергавшихся биопсии мужчин с подозрением на рак предстательной железы [2, 3]. Согласно данным клинического исследования O. Rouvière и соавт. [3], выполнение мпМРТ при повышении концентрации простатспецифического антигена позволяет избежать ненужной биопсии у 27% мужчин. Поскольку большинство мужчин подвергаются исследованию уровня простатспецифического антигена в течение всей жизни, применение этих рекомендаций приводит к значительному увеличению спроса на МРТ предстательной железы.

ДКУ играет относительно небольшую роль в определении категории оценки по PI-RADS, поскольку используется только для дифференциальной диагностики очагов категорий 3 и 4 по PI-RADS, локализованных в периферической зоне. Кроме того, применение ДКУ создаёт риск развития системного нефрогенного фиброза у пациентов, страдающих почечной недостаточностью. В связи с этим растёт интерес к проведению сокращённых протоколов МРТ простаты без использования ДКУ, или бипараметрической МРТ (бпМРТ) [4–6].

Протокол сканирования, включающий только T2-ВИ и ДВИ, представляет собой жизнеспособную альтернативу

мпМРТ при условии сохранения высокой диагностической точности теста [7]. В недавних исследованиях диагностическая точность бпМРТ и мпМРТ в выявлении рака предстательной железы продемонстрировала незначительные различия [6]. Успешные попытки создать протокол бпМРТ показали сопоставимые с мпМРТ показатели неоднородности яркости, разрешающей способности и нелинейности [8].

В ответ на растущий интерес к проведению бпМРТ руководящий комитет PI-RADS выпустил консенсусное заявление, в котором призвал «получить более качественные данные, прежде чем давать научно обоснованные рекомендации относительно бпМРТ в качестве начального диагностического теста» [9].

Цель исследования — сравнение диагностической точности бпМРТ и мпМРТ для выявления клинически значимого рака предстательной железы по системе PI-RADS v2.1 с использованием таргетной фьюжн-биопсии в качестве золотого стандарта.

Задачи исследования — выявление чувствительности и специфичности мпМРТ и бпМРТ в отношении диагностики клинически значимого (PI-RADS 4 и выше) рака предстательной железы; сравнение чувствительности и специфичности мпМРТ и бпМРТ при анализе рентгенологами с разным опытом; оценка согласованности врачей с разным опытом в анализе мпМРТ и бпМРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование является наблюдательным односторонним ретроспективным выборочным.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие мпМРТ по стандарту PI-RADS 2.1; клиническая информация об уровнях свободного и связанного простатспецифического антигена крови; проведённая таргетная МРТ/ТрУЗИ фьюжн-биопсия при соблюдении временного интервала между МРТ и биопсией не более 14 дней.

Критерии не включения: технические артефакты или несоответствие МРТ предстательной железы стандарту PI-RADS 2.1; отсутствие одного или нескольких

клинических маркёров; увеличенный временной интервал между проведением мпМРТ и биопсией.

Критерии исключения: выраженные артефакты мпМРТ, не позволяющие адекватно оценить исследование, а также неинформативные результаты биопсии.

Согласно приведённым критериям, рентгенологи с опытом менее 2 лет и более 5 лет исключили из выборки 19 пациентов, рентгенолог с опытом от 2 до 5 лет — 23 пациента.

Условия проведения

Набор пациентов, которым выполнялась МРТ предстательной железы и мультифокальная фьюжн-биопсия, осуществлялся на базе частного медицинского учреждения АО «Европейский Медицинский Центр».

Продолжительность исследования

Для проведения исследования отобраны записи электронных историй болезни за период с 01.01.2022 по 01.06.2022.

Описание медицинского вмешательства

Обработаны записи историй болезни 126 пациентов. мпМРТ предстательной железы выполнялась на томографе Siemens Aera 1,5 T 4G (Германия) с использованием катушки для тела. Протокол сканирования включал в себя следующий набор импульсных последовательностей (табл. 1). После выгрузки и анонимизации из мпМРТ элиминировались серии изображений с ДКУ, после чего формировался датасет исследований бпМРТ. Три исследователя (врачи-рентгенологи с опытом работы менее 2 лет, от 2 до 5 лет, более 5 лет) независимо друг от друга оценивали бпМРТ предстательной железы на предмет наличия патологических очагов. Выявленному очагу присваивалась категория от 1 до 5 (по данным ДВИ — для очагов периферической зоны, по данным T2-ВИ — для очагов переходной зоны в соответствии с PI-RADS v2.1), определялась общая категория PI-RADS для всей железы.

Референсный метод — гистопатологическое исследование предстательной железы на основе таргетной МРТ/ТрУЗИ фьюжн-биопсии.

Спустя 2 недели исследователи оценивали датасет мпМРТ предстательной железы, включающий в числе прочих серии с динамическим контрастным усилением. Исследователи не имели доступа к результатам биопсии во время интерпретации МРТ. Согласно PI-RADS 2.1 [1], информация о раннем контрастном усилении позволяет достоверно дифференцировать очаги категорий PI-RADS 3 и 4, локализованные в периферической зоне.

Основной исход исследования

Соответствие выявленного очага предстательной железы по данным биМРТ или мпМРТ результатам гистопатологического исследования.

Методы регистрации исходов

Информация о выявленных очагах вносилась в таблицу с указанием локализации с учётом сегментации по PI-RADS 2.1. Центральная зона и фибромускулярная строма не включались в оценку.

Каждый выявленный очаг, начиная с категории PI-RADS 3, сопоставлялся с результатом таргетной МРТ/ТрУЗИ фьюжн-биопсии. При фьюжн-биопсии врач получает изображение предстательной железы с помощью ультразвука; при этом осуществляется наложение ультразвука на заранее сохраненную МРТ предстательной железы (как правило, T2-ВИ в аксиальной плоскости). В результате слияния создаётся трёхмерная реконструкция простаты, и на реконструированной модели происходит прицеливание и отслеживание мест биопсии.

Результат биопсии представлялся в виде суммы значений по шкале Gleason [10], при этом к клинически значимым данным биопсии относилась сумма Gleason 7 и выше. Опухолевыми очагами по данным МРТ считались находки, соответствующие критериям PI-RADS 4 и 5.

Таблица 1. Протокол мультипараметрической магнитно-резонансной томографии предстательной железы

Импульсная последовательность	Ориентация срезов	TE/TR, мсек	FOV, мм	Размер пикселя, мм	Толщина среза / перекрытие, мм	Ориентировочное время сканирования, мин
T2-ВИ TSE	Сагиттальная	120/3800	250×250	1×1	3/0,3	2:26
T2-ВИ TSE	Аксиальная	110/3938	180×180	0,45×0,6	2,5/0	3:33
ДВИ SS-EPI	Аксиальная	87/2425	160×160	1,25×1,32	3/0,3	6:50
T2-ВИ TSE	Корональная	110/2500	160×160	0,38×0,42	2,5/0	4:50
T1-ВИ с ДКУ, временное разрешение 15 сек	Аксиальная	2,3/4,6	250×250	0,9×1	3/0	5:46
T1-ВИ после КУ	Аксиальная	1,3/2,3	400×350	1,6×1,7	4/0	0:21

Примечание. ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения; ДКУ — динамическое контрастное усиление; КУ — контрастное усиление; T2-ВИ — T2-взвешенные изображения; SS-EPI — одиночный короткий эхо-планарный импульс; TSE (turbo-spin-echo) — турбо-спиновое эхо.

Этическая экспертиза

На проведение исследования получено согласие локального этического комитета АО «Европейский Медицинский Центр» (протокол заседания № 1 от 24.04.2023).

Статистический анализ

Отдельно для каждого обработанного экспертами датасета рассчитывались показатели диагностической эффективности, включая индекс Юдена (Youden). Согласованность результатов между экспертами оценивалась в виде процентов и каппы Флейсса (Fleiss's kappa).

Расчёты проводились с помощью среды R 4.1.3¹ с использованием пакетов `irr`² и `dplyr`³.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Общее число проанализированных наборов данных пациентов для рентгенологов с опытом менее 2 лет и более 5 лет составило 107, для рентгенолога с опытом работы от 2 до 5 лет — 103.

Основные результаты исследования

Наилучшими показателями чувствительности и специфичности бпМРТ для выявления патологических очагов

предстательной железы были 70,0 и 67,2% соответственно. Наилучшие значения чувствительности и специфичности мпМРТ для выявления патологических очагов предстательной железы составили 62,5 и 74,6% соответственно.

Нежелательных явлений не отмечено.

Количество выявленных опухолевых очагов предстательной железы рентгенологами с различным опытом работы представлено в табл. 2. Данные по диагностической точности экспертов в оценке бпМРТ приведены в табл. 3, в оценке мпМРТ — в табл. 4. Согласованность результатов между экспертами представлена в табл. 5 (в долях единицы) и 6 (каппа Флейсса).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

К первоочередному выводу нашей работы можно отнести невысокие показатели диагностической эффективности МРТ предстательной железы. Так, значения чувствительности и специфичности выявления очагов не превышали 62,5 и 74,6% соответственно с максимальной диагностической точностью 70,1%. Полученные показатели не позволяют рассматривать МРТ как метод ранней диагностики, исходя, в первую очередь, из неоптимально низких значений чувствительности (рис. 1).

Таблица 2. Абсолютное и относительное количество очагов предстательной железы, выявленное рентгенологами с различным опытом работы, *n* (%)

Опыт работы, лет	Протокол	Истинно положительный	Истинно отрицательный	Ложноположительный	Ложноотрицательный
<2	бпМРТ	19 (17,8)	47 (43,9)	20 (18,7)	21 (19,6)
	мпМРТ	19 (17,8)	52 (48,6)	15 (14,0)	21 (19,6)
От 2 до 5	бпМРТ	31 (29,8)	23 (22,1)	42 (40,4)	8 (7,7)
	мпМРТ	32 (30,8)	19 (18,3)	46 (44,2)	7 (6,7)
>5	бпМРТ	28 (26,2)	45 (42,1)	22 (20,6)	12 (11,2)
	мпМРТ	25 (23,4)	50 (46,7)	17 (15,9)	15 (14,0)

Примечание. бпМРТ/мпМРТ — бипараметрическая/мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

Таблица 3. Сравнение диагностических критериев выявления патологических очагов предстательной железы по PI-RADS 2.1 при помощи бипараметрической магнитно-резонансной томографии рентгенологами с различным опытом

Опыт работы, лет	Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическое значение		Индекс Юдена
				Положительное	Негативное	
<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
От 2 до 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

Примечание. Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала.

¹ The R Project for Statistical Computing. Режим доступа: <https://www.r-project.org/>.

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

³ dplyr: A grammar of data manipulation. Режим доступа: <https://github.com/tidyverse/dplyr>.

Таблица 4. Сравнение диагностических критериев выявления патологических очагов предстательной железы по PI-RADS 2.1 при помощи мультипараметрической магнитно-резонансной томографии рентгенологами с различным опытом

Опыт работы, лет	Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическое значение		Индекс Юдена
				Положительное	Негативное	
<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
От 2 до 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

Примечание. Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала.

Таблица 5. Согласованность результатов между экспертами (в долях единицы)

Протокол \ Опыт работы	бпМРТ, <2 лет	мпМРТ, <2 лет	бпМРТ, >5 лет	мпМРТ, >5 лет	бпМРТ, 2–5 лет	мпМРТ, 2–5 лет
бпМРТ, <2 лет	1	0,798	0,558	0,673	0,413	0,356
мпМРТ, <2 лет		1	0,654	0,817	0,356	0,298
бпМРТ, >5 лет			1	0,808	0,442	0,452
мпМРТ, >5 лет				1	0,413	0,357
бпМРТ, 2–5 лет					1	0,904
мпМРТ, 2–5 лет						1

Примечание. бпМРТ/мпМРТ — бипараметрическая/мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

Таблица 6. Согласованность результатов между экспертами (каппа Флейсса)

Протокол \ Опыт работы	бпМРТ, <2 лет	мпМРТ, <2 лет	бпМРТ, >5 лет	мпМРТ, >5 лет	бпМРТ, 2–5 лет	мпМРТ, 2–5 лет
бпМРТ, <2 лет	1	0,669	0,318	0,482	0,195	0,136
мпМРТ, <2 лет		1	0,446	0,693	0,129	0,087
бпМРТ, >5 лет			1	0,699	0,206	0,229
мпМРТ, >5 лет				1	0,194	0,165
бпМРТ, 2–5 лет					1	0,846
мпМРТ, 2–5 лет						1

Примечание. бпМРТ/мпМРТ — бипараметрическая/мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

Второй вывод, который можно сделать из нашего исследования, свидетельствует, что выполнение мпМРТ ведёт к повышению диагностической эффективности метода за счёт роста показателей специфичности при интерпретации рентгенологами с опытом работы менее 2 лет (77,6 и 70,2% при бпМРТ) и более 5 лет (74,6 и 67,2% при бпМРТ).

Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты крайне близки к опубликованным в мировой научной литературе. Так, в работе J. Wallström и соавт. [6] применение мпМРТ позволило выявить один дополнительный случай опухоли (84 случая против 83). В ретроспективном исследовании под руководством С.К. Kuhl и соавт. [7] выполнение мпМРТ

привело к обнаружению дополнительных 10 из 329 опухолей. В проспективном исследовании J.P. Zawaideh и соавт. [11] бпМРТ выявила 116 случаев рака, а мпМРТ — 117. Не остались в стороне и метаанализы: так, в работах под руководством Z. Kang [12] и X.K. Niu [13] сообщалось о схожей диагностической точности бпМРТ и мпМРТ в отношении выявления рака предстательной железы.

Наши данные противоречат результатам классического исследования PROMIS [14], согласно которому МРТ имела высокую чувствительность (93%), но, напротив, низкую специфичность (41%). Однако в указанной работе в качестве положительного результата МРТ учитывались, в том числе, и очаги PI-RADS 3. Отличались и гистологические критерии клинически значимого рака предстательной железы: не были включены очаги с оценкой

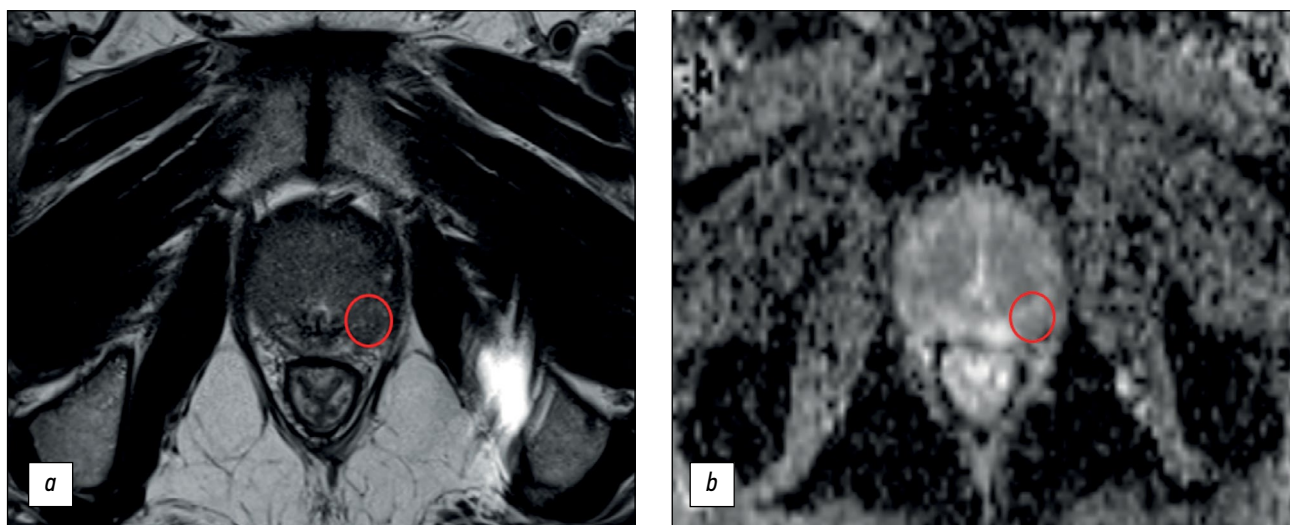


Рис. 1. Пример ложноположительного результата бипараметрической магнитно-резонансной томографии: *a* — T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости: в латеральном заднем сегменте периферической зоны левой доли в средней части предстательной железы отмечается очаг пониженного сигнала, соответствующий зоне ограничения диффузии; *b* — карта измеряемого коэффициента диффузии. Данный очаг был охарактеризован врачом как PI-RADS5. По данным мультифокальной биопсии — ткань предстательной железы без признаков опухолевого роста.

3+4 по шкале Gleason. Одной из причин неоптимальных показателей диагностической точности МРТ могло стать ненормальное распределение случаев нормы и патологии в нашей выборке.

Ключевым отличием мпМРТ является присутствие в протоколе сканирования ДКУ. В нашей работе показано,

что за счёт применения ДКУ отмечается повышение специфичности выявления очагов предстательной железы у врачей с опытом менее 2 лет и более 5 лет (см. табл. 2 и 3; рис. 2); у врача-рентгенолога с опытом работы от 2 до 5 лет отмечалось парадоксальное снижение специфичности при оценке датасета мпМРТ.

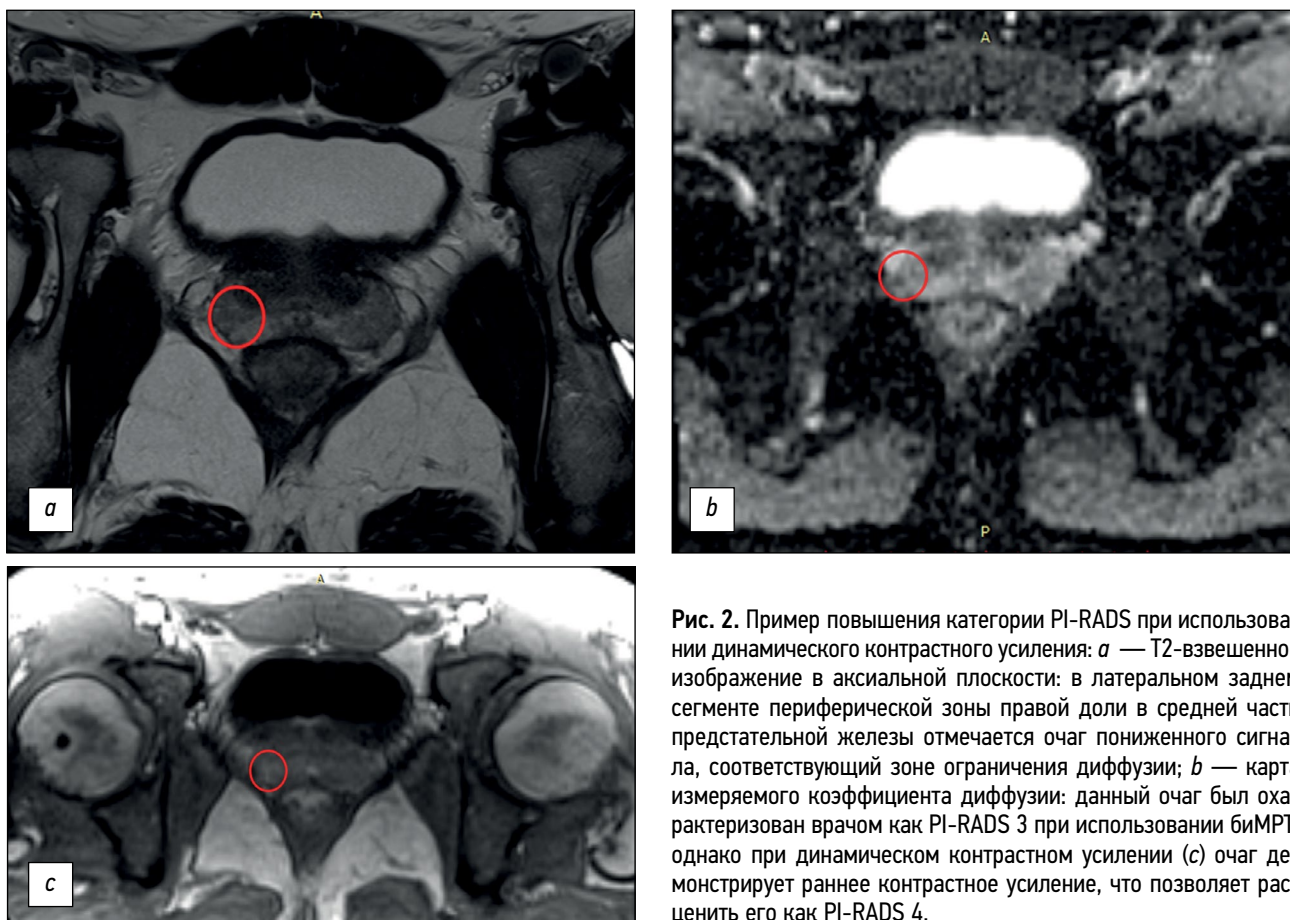


Рис. 2. Пример повышения категории PI-RADS при использовании динамического контрастного усиления: *a* — T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости: в латеральном заднем сегменте периферической зоны правой доли в средней части предстательной железы отмечается очаг пониженного сигнала, соответствующий зоне ограничения диффузии; *b* — карта измеряемого коэффициента диффузии: данный очаг был охарактеризован врачом как PI-RADS 3 при использовании биМРТ, однако при динамическом контрастном усилении (*c*) очаг демонстрирует раннее контрастное усиление, что позволяет расценить его как PI-RADS 4.

К недостаткам применения ДКУ в мпМРТ предстательной железы традиционно относят увеличение времени сбора данных, которое включает не только процесс введения контрастного вещества, но и подготовку к нему, включая катетеризацию пациента. Немаловажным моментом является увеличение времени анализа исследований с ДКУ, а также повышенные требования к программному обеспечению. Однако следует отметить некоторое увеличение диагностической точности с применением ДКУ (66,4 против 61,7% у рентгенолога с опытом работы менее 2 лет и 70,1 против 68,2% у рентгенолога с опытом работы более 5 лет).

Ещё одним аргументом в пользу бпМРТ являются опасения по поводу долгосрочной безопасности контрастных средств на основе гадолиния. Так, показано, что небольшое количество гадолиния может сохраняться в мозге и других тканях. Несмотря на то, что не было доказано никаких негативных последствий использования современных макроциклических контрастных средств в клинической практике у пациентов с нормальной функцией почек, с точки зрения безопасности можно утверждать, что контрастные средства для МРТ должны использоваться только в случаях, когда они добавляют значительную диагностическую ценность [15], что и было показано в нашем исследовании.

Как уже отмечалось, целью ДКУ в мпМРТ является дифференциальная диагностика очагов PI-RADS 3 и 4, локализованных в периферической зоне предстательной железы. В соответствии с критериями Epstein, клинически незначимый рак имеет сумму баллов по Глиссону ≤ 6 , ограничен органом (стадия по TNM $<T3$), имеет объём $<0,5 \text{ см}^3$, что должно быть определено на анатомическом препарате [16]. Это же определение используется в PI-RADS v2.1 [1]. Смысл выявления клинически незначимых опухолей заключается в возможности их активного наблюдения.

В нашей работе, в отличие от упомянутых выше исследований [6, 7], отмечалось уменьшение числа ложноположительных случаев выявления опухолей предстательной железы с применением ДКУ. Как следствие, это приводило к увеличению положительного прогностического значения теста. Схожие результаты были получены в работе J.P. Zawaideh и соавт. [11].

Выполнение ДКУ не изменит подхода к планированию биопсии предстательной железы при условии выявления очага PI-RADS 3 или выше. Следует принимать этот факт во внимание с учётом того, что трансректальная биопсия является инвазивной процедурой, сопряжённой с риском инфекционных осложнений и требующей госпитализации [17].

Ограничения исследования

Тем не менее следует понимать, что наше исследование имеет серьёзные ограничения. В первую очередь, ретроспективный дизайн исследования предполагал отбор пациентов исключительно с выполненной

мультифокальной биопсией. Следовательно, распределение нормы и патологии в нашей выборке не соответствовало нормальному. Во-вторых, последовательный просмотр датасетов бпМРТ и мпМРТ рентгенологами, несмотря на двухнедельный washout-период (период вымывания), не позволял исключить предвзятость. В-третьих, небольшое количество рентгенологов, принимавших участие в исследовании, не позволяет сделать однозначный вывод о согласованности их оценок.

Нельзя не обратить внимания на умеренные значения согласованности между экспертами с небольшим (менее 2 лет) и значительным (более 5 лет) опытом работы, при этом отмечается рост согласованности с использованием мпМРТ. Данные литературы в отношении этого вопроса разнятся: так, в работе E.D. Campi и соавт. [18] не выявлено значимого влияния опыта рентгенолога на диагностическое качество обоих протоколов, однако в статье M. Gatti и соавт. [19] показано, что рентгенологи с небольшим опытом оценивают бпМРТ с меньшей точностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ предстательной железы показала неоптимальные показатели диагностической эффективности независимо от применяемого протокола сканирования. Несмотря на то, что 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, их использование может привести к снижению диагностической точности метода.

Выявленная тенденция к улучшению чувствительности и специфичности метода с увеличением опыта рентгенолога свидетельствует о важности обучения правилам интерпретации МРТ предстательной железы согласно PI-RADS.

Для подтверждения роли бпМРТ в ранней диагностике рака предстательной железы требуется проведение проспективного исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках научно-исследовательской работы «Научное обоснование методов лучевой диагностики опухолевых заболеваний с использованием радиомического анализа», (№ ЕГИСУ: № 123031500005-2) в соответствии с Приказом от 21.12.2022 г. № 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

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

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Ю.А. Васильев, О.В. Омелянская, А.В. Владзимирский — концепция исследования; П.Б. Гележе, Р.В. Решетников — анализ данных, написание текста статьи; А.П. Гончар, И.А. Блохин, И.И. Абдуллин, И.Н. Киева — анализ данных.

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.

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.A. Vasilev, O.V. Omelyanskaya, A.V. Vladzimirskyy — research concept; P.B. Gelezhe, R.V. Reshetnikov — data analysis, text writing; A.P. Gonchar, I.A. Blokhin, I.I. Abdullin, I.N. Kieva — data analysis.

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., 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. 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.Р., 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. Campi 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. Campi 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, 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;44(5):1883–1893. doi: 10.1007/s00261-019-01934-3

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Васильев Юрий Александрович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-0208-5218;

eLibrary SPIN: 4458-5608;

e-mail: npcmr@zdrav.mos.ru

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

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

ORCID: 0000-0002-0208-5218;

eLibrary SPIN: 4458-5608;

e-mail: npcmr@zdrav.mos.ru

Olga V. Omelyanskaya;

ORCID: 0000-0002-0245-4431;

eLibrary SPIN: 8948-6152;

e-mail: o.omelyanskaya@npcmr.ru

Anton V. Vladzimirsky, 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. Kieva;

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logopenic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。logopenic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（logopenic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

Список сокращений

MNI — Montreal Neurological Institute
 авППА — аграмматический вариант первичной прогрессирующей афазии
 ВВИ — верхняя височная извилина
 ВОМ — воксель-ориентированная морфометрия
 ДМО — дополнительная моторная область
 ЛВД — лобно-височная деменция
 лвППА — логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии
 МПФК — медиальная префронтальная кора

МРТ — магнитно-резонансная томография
 НВИ — нижняя височная извилина
 НЛИ — нижняя лобная извилина
 ОФК — орбито-фронтальная кора
 ППА — первичная прогрессирующая афазия
 СВ — серое вещество
 СВИ — средняя височная извилина
 свППА — семантический вариант первичной прогрессирующей афазии

ОБОСНОВАНИЕ

Первичная прогрессирующая афазия (ППА) является нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся ранними и неуклонно прогрессирующими нарушениями речи при отсутствии или минимальной выраженности иных когнитивных, двигательных и/или поведенческих нарушений. ППА относится к группам деменций с ранним началом (до 65 лет) и, несмотря на относительно низкую заболеваемость, представляет важную социально-экономическую проблему. В зависимости от особенностей развивающейся афазии выделяют три клинических варианта заболевания: аграмматический вариант первичной прогрессирующей афазии (авППА); семантический вариант (свППА); логопенический вариант (лвППА).

Два из этих вариантов — авППА и свППА — чаще являются проявлением лобно-височной деменции (ЛВД), а третий — лвППА — атипичной болезни Альцгеймера. Однако данное разделение довольно условно, так как при каждом из вариантов ППА могут наблюдаться различные патоморфологические и генетические варианты, что приводит к разнообразию клинических проявлений заболевания и усложняет его диагностику.

Помимо неврологического осмотра единственным утверждённым методом дифференциальной диагностики вариантов ППА является нейровизуализация. Проведённые раннее исследования помогли выявить специфические области поражения для каждого из вариантов, что нашло своё отражение в обновлённых диагностических критериях от 2011 года [1]:

- для авППА наиболее характерна преимущественно левосторонняя атрофия задних лобных областей — нижняя лобная извилина (НЛИ), премоторная кора, дополнительная моторная область (ДМО) — и островка;
- для свППА характерна атрофия передне-нижних отделов левой височной доли;
- для лвППА — поражение задних перисильвиевых отделов и/или теменной доли левого полушария.

Проведённый позднее метаанализ подтвердил наличие специфических паттернов нейродегенерации для каждого из вариантов ППА, однако выявил более обширное поражение, включая, например: медиальные отделы височной доли — при свППА; прецентральную извилину, верхнюю и среднюю височные извилины (ВВИ и СВИ) — при авППА; заднюю поясную кору — при лвППА [2]. Одним из ограничений остаётся малое количество работ, изучающих поражение серого вещества (СВ) при ППА. Например, в упомянутый выше метаанализ было включено только 20 работ, куда суммарно вошли данные всего о 317 пациентах (169 — с свППА, 90 — с авППА и 58 — с лвППА). Кроме того, многие из включённых исследований были проведены с использованием старых диагностических критериев, из-за чего возникает вопрос об актуальности результатов, особенно в случаях авППА и лвППА. Более крупные исследования, проведённые в последние годы, говорят о том, что поражение СВ при ППА, вероятно, носит более распространённый, чем считалось ранее, характер, однако выявленные паттерны атрофии часто не совпадают между собой [3, 4]. Кроме того, клинические проявления вариантов ППА могут варьировать в разных популяциях вследствие различных языковых особенностей, что в свою очередь может сопровождаться и различиями в подлежащей дегенерации СВ [5]. Между тем, единственная работа, посвящённая оценке структурных изменений головного мозга при ППА в российской популяции, включала только пациентов с авППА, тогда как исследований по свППА и лвППА на момент написания статьи опубликовано не было [6].

Тем временем методы нейровизуализации получают всё более широкое применение в диагностике, изучении и динамическом наблюдении пациентов с ППА. Так, методы машинного обучения на основе данных структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут использоваться как для дифференциальной диагностики вариантов ППА или ЛВД, так и в рамках более широкой дифференциальной диагностики нейродегенеративных

деменций. Кроме того, нейровизуализация может использоваться для отслеживания терапевтического эффекта разрабатываемых методов лечения [3, 7, 8]. Всё это дополнительно подчёркивает актуальность подобных исследований на сегодняшний день.

ЦЕЛЬ

Целью нашей работы было охарактеризовать паттерны атрофии при каждом из вариантов ППА в российской популяции и сравнить полученные данные с проведёнными ранее исследованиями.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование носило экспериментальный, одноцентровой, поперечный характер.

Критерии соответствия

Включение участников в исследование проходило в соответствии с критериями включения и невключения.

Критерии включения в основную группу (группу ППА): возраст старше 18 лет; наличие диагноза одного из вариантов ППА, установленного в соответствии с действующими диагностическими критериями [1].

Критерии включения в группу контроля: возраст старше 18 лет; отсутствие неврологических симптомов.

Критерии невключения в исследование: наличие противопоказаний к проведению МРТ; наличие структурных очаговых изменений головного мозга.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (г. Москва).

Продолжительность исследования

Набор участников исследования проводился в период с 2022 по 2023 год.

Описание медицинского вмешательства

В группе ППА для оценки когнитивных нарушений использовалась модифицированная Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций; для оценки эмоционально-поведенческих нарушений — нейропсихиатрический опросник; тяжесть заболевания оценивалась с помощью шкалы оценки тяжести ЛВД.

Всем участникам исследования проводили МРТ головного мозга в режиме 3D-T1 MPR на томографах Magnetom Verio или Magnetom Prisma с величиной магнитной индукции 3 Тесла.

Полученные при проведении МРТ изображения использовали для воксель-ориентированной морфометрии (ВОМ).

Постобработка и статистический анализ осуществлялись при помощи пакета программ SPM12 (Institute of Neurology, Великобритания) на базе Matlab R2019b (Mathworks; США). Постобработка включала:

- нормализацию изображений к одному стереотаксическому MNI пространству (3D-система координат человеческого мозга Монреальского неврологического института);
- сегментацию на СВ, белое вещество и ликвор с использованием алгоритма DARTEL;
- дальнейшее сглаживание полученных изображений с изотропным гауссовым ядром с полной шириной на полувысоте 8 мм.

Оценка результатов ВОМ включала групповой анализ каждого из вариантов ППА в сравнении с контрольной группой; использовался двухвыборочный t-тест с повоксельным сравнением объёма СВ между изучаемыми группами. Анализ исключительно СВ обеспечивался путём использования созданной отдельно для каждой из групп маски СВ. В качестве ковариат использовались возраст и пол участников исследования. Исследование проводилось с поправкой на интракраниальный объём, измеренный как сумма объёма СВ, белого вещества и ликвора. В анализ были включены кластеры с минимальным объёмом ≥ 100 вокселей. Порог для включения отдельных вокселей в кластеры был установлен на уровне $p < 0,05$ с коррекцией на ожидаемую долю ложных отклонений.

Визуализацию результатов ВОМ, вывод данных статистического анализа и локализацию координат осуществляли с помощью программы bspmview [9].

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (протокол № 11-7/22 от 21 декабря 2022 г.).

Статистический анализ

Статическую обработку данных проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM; США). Анализ различий номинальных и порядковых переменных осуществлялся на основании точного критерия Фишера, для анализа различий количественных переменных применялся критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 45 пациентов с вариантами ППА и 30 участников контрольной группы. Из 45 пациентов у 25 наблюдался авППА, у 11 — свППА и у 9 — лвППА. Основные характеристики исследуемых групп указаны в табл. 1. Медиана возраста составила 64,

67 и 65 лет при авППА, свППА и лвППА соответственно. В группах авППА и свППА отмечалось преобладание пациентов женского пола, в группе лвППА — мужского. Длительность заболевания варьировала от 6 до 108 месяцев, при этом бóльшая продолжительность отмечалась в группе авППА. Тяжесть заболевания варьировала от очень лёгкой до тяжёлой, с преобладанием случаев с лёгкой и умеренной выраженностью симптоматики. Несмотря на меньшую длительность заболевания, наиболее тяжёлые когнитивные, а также эмоционально-поведенческие нарушения были выявлены в группе свППА.

Несмотря на указанные различия, статически значимой разницы по полу, возрасту и длительности заболевания, а также выраженности когнитивных нарушений между отдельными вариантами ППА выявлено не было.

Сравнение с группой контроля не выявило различий в распределении участников по полу, при этом контрольная группа была статистически значимо моложе, чем пациенты в группах авППА и свППА.

Основные результаты исследования

ВОМ выявила наличие участков атрофии в сравнении с контрольной группой при каждом из вариантов ППА (рис. 1). Во всех случаях атрофический процесс носил асимметричный характер с преобладанием в левом полушарии.

Группа авППА: «ядро» атрофического процесса локализовалось в левых НЛИ и прецентральной извилине (табл. 2). Кроме того, значимые изменения наблюдались в ДМО, премоторной коре, орбито-фронтальной коре (ОФК) и островке обоих полушарий. Поражение височной

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	авППА (n=25)	свППА (n=11)	лвППА (n=9)	Контрольная группа (n=30)
Пол, м/ж (%)	9/16 (36%; 64%)	5/6 (45%; 55%)	6/3 (67%; 33%)	10/20 (33%; 67%)
Возраст, лет	64 [57; 67]*	67 [63,5; 68,5]†	65 [56; 67]	56 [51; 59]*,†
Длительность заболевания, мес	48 [36; 60]	36 [16; 48]	36 [23; 48]	—
АСЕ-R, общий балл/100	68 [36; 80]	38 [26; 50]	53 [37; 75]	—
Нейропсихиатрический опросник, балл/144	8 [1; 14]*	18 [11,5; 20,5]*	15 [4; 33,5]	—

Примечание: данные указаны в формате Me [Q1; Q3]; м — мужской пол; ж — женский пол; АСЕ-R — Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций, модифицированная; *,† — наличие статистически значимой ($p < 0,05$) разницы между группами.

Таблица 2. Области уменьшения объёма серого вещества в группе с аграмматическим вариантом первичной прогрессирующей афазии в сравнении с контрольной группой

Область головного мозга	Объём, воксели	MNI координаты пика x, y, z
Прецентральная извилина, НЛИ, ДМО, островок, верхняя и средняя лобные извилины, ОФК, поясная кора, нижняя теменная доля, угловая и надкраевая извилины, латеральные отделы височной доли, скорлупа, хвостатое ядро, S	37644	-40, 4, 34
		-42, -2, 42
		-57, -4, 4
		39, 18, 26
Оперкулярная и треугольная части НЛИ, D	2264	38, 6, 27
		36, 4, 40
		-16, -16, 22
Хвостатое ядро, таламус, S	1065	-14, -12, 10
		-10, 10, 16
ОФК, D	180	24, 38, -9
Crus I мозжечка, D	101	18, -72, -36
Предклинье, S	105	-10, -57, 27
Постцентральная извилина, D	314	33, -34, 38
		36, -26, 39
Островок, D	191	34, 20, 10
Прецентральная извилина, D	257	52, -6, 45
		57, -6, 33

Примечание: S — слева, D — справа.

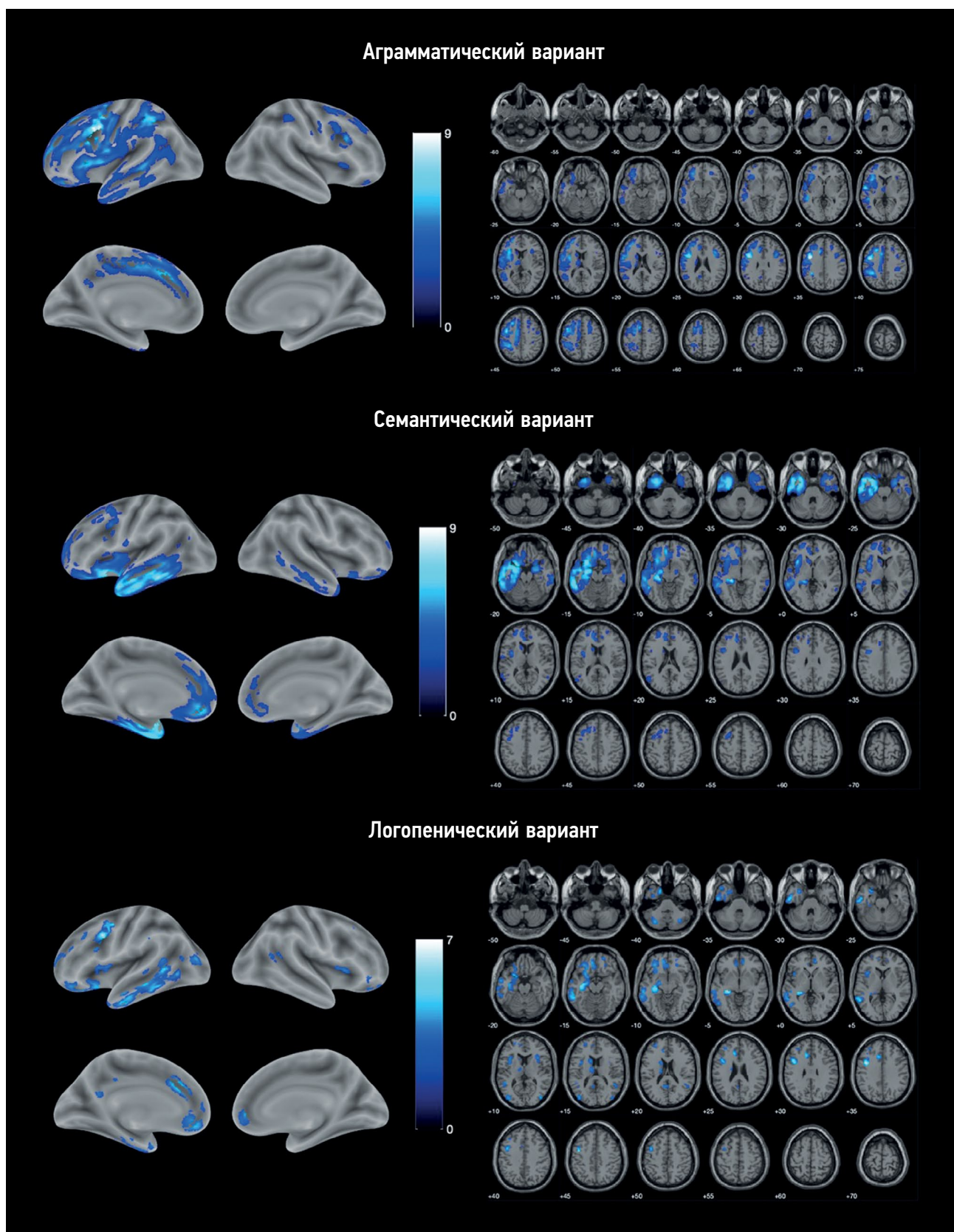


Рис. 1. Локализация областей уменьшения объема серого вещества при вариантах первичной прогрессирующей афазии в сравнении с контрольной группой. Цветовая шкала отображает значение T.

доли отмечалось только в левом полушарии и ограничивалось её латеральными областями, преимущественно СВИ и нижней височной извилиной (НВИ), с переходом на область височно-теменного перехода и нижнюю теменную дольку. Кроме того, было выявлено вовлечение в атрофический процесс подкорковых структур: левых хвостатого ядра, таламуса и скорлупы, а также мозжечка.

Группа свППА: атрофия локализовалась преимущественно в левой височной доле, включая её полюс, ниже-латеральные и медиальные области, а также в левом гиппокампе и островке (табл. 3). Отдельные участки поражения встречались в левой лобной доле, включая ОФК, медиальную префронтальную кору (МПФК) и премоторную кору, а также прецентральную извилину и НЛИ. В целом, изменения были более локальными, чем при авППА, и не выходили за пределы лобно-височно-островковых областей, за исключением участка атрофии в левом хвостатом ядре. Похожие, но менее обширные области атрофии были также выявлены в правом полушарии.

Группа лвППА: наиболее обширное уменьшение объёма СВ также локализовалось в левой височной доле, однако преимущественно вовлекало задние отделы СВИ и НВИ и, в меньшей степени, височный полюс. Кроме того, оно распространялось на парагиппокампальную извилину, гиппокамп и миндалину (табл. 4). Среди отделов левой лобной доли наибольшая атрофия наблюдалась в прецентральной извилине, передней поясной коре, ОФК и МПФК. Помимо лобно-височных областей при данном варианте ППА атрофический процесс распространялся

на островковые доли, левую теменную и затылочную долю, мозжечок и левое хвостатое ядро.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования были выявлены области СВ, поражение которых характерно для каждого из вариантов ППА. Выявленные паттерны атрофии во многом совпадали с данными литературы, вместе с тем были найдены и некоторые особенности.

Обсуждение основного результата исследования

При авППА поражение СВ ожидаемо охватывало НЛИ, прецентральную извилину, премоторную кору, ДМО и передний островок — области, атрофия которых была неоднократно описана при авППА и тесно коррелирует со специфическими для данного варианта нарушениями речи [10]. Так, уменьшение объёма СВ НЛИ ранее было связано при авППА с общей тяжестью афазии и аграмматизмов, левого островка — с выраженностью нарушений беглости речи, атрофию ДМО и премоторной коры связывали с апраксией речи, скоростью артикуляции и невербальной моторной апраксией [11–14]. Дегенерация прецентральной извилины, кроме того, может быть связана с сопутствующей авППА болезнью двигательного нейрона, которая в нашей выборке встречалась у 16% пациентов с авППА.

Помимо лобных долей атрофия также распространялась на латеральные отделы левой височной доли.

Таблица 3. Области уменьшения объёма серого вещества в группе с семантическим вариантом первичной прогрессирующей афазии в сравнении с контрольной группой

Область головного мозга	Объём, воксели	MNI координаты пика x, y, z
Гиппокамп, латеральные и медиальные отделы височной доли, височный полюс, островок, передняя поясная кора, ОФК, хвостатое ядро, S, и ОФК, D	36682	-24, -30, -4
		-52, -46, -15
		-56, -39, -16
		24, -6, -21
Гиппокамп, полюс височной доли, НВИ, ОФК, D	6563	39, 10, -33
		24, 9, -21
Средние отделы ВВИ, S	344	-57, -6, 4
		-28, 10, 54
Премоторная кора, средние отделы прецентральной извилины, оперкулярная часть НЛИ, S	1809	-40, 3, 32
		-24, 6, 38
Задние отделы СВИ, S	253	-51, -68, 16
		-44, -57, 15
МПФК, S	125	-9, 22, 48
Задние отделы СВИ и НВИ, D	104	56, -62, 9
		58, -54, -3

Примечание: S — слева, D — справа.

Таблица 4. Области уменьшения объёма серого вещества в группе с логопеническим вариантом первичной прогрессирующей афазии в сравнении с контрольной группой

Область головного мозга	Объём, воксели	MNI координаты пика x, y, z
Прецентральная извилина, S	1304	-40, 6, 34
		-42, 0, 45
		-36, 3, 52
Гиппокамп, миндалина, НВИ, СВИ, ОФК, S	8136	-26, -30, -3
		-36, -16, -15
		-27, -24, -9
Передняя поясная кора, S	501	-12, 26, 27
		-10, 44, -14
Передняя поясная кора, S; МПФК, S и D	1130	14, 45, -2
		-9, 38, -6
Crus II мозжечка, S	325	-32, -70, -39
		-38, -60, -42
Средняя затылочная извилина, S	328	-40, 82, 14
Хвостатое ядро, S	325	-14, -10, 20
		-14, 16, 8
Островок и НЛИ, S	537	-38, 4, 15
		-45, -15, -36
Полюс височной доли, S	218	-45, -15, -36
Задние отделы СВИ, D	166	46, -48, 15
		-30, 51, 21
Ростролатеральная префронтальная кора, S	389	-21, 56, 10
		-33, 42, 24
ОФК, D	110	20, 52, -14
Crus I мозжечка, D	145	32, -66, -39
Хвостатое ядро, S	201	-14, 6, 18
Предклинье, S	170	-8, -54, 18
		33, 18, 12
Островок, D	211	34, 9, 14

Примечание: S — слева, D — справа.

Несмотря на то, что её поражение считается менее «классическим» при авППА, оно встречается в большинстве исследований, изучающих структурные изменения при данном варианте. Возможно, оно отражает прогрессирование со временем нейродегенеративного процесса, а также появление у пациентов нарушения понимания отдельных слов и названия [2, 15, 16].

Особое внимание привлекает выявление двусторонней атрофии ОФК, которая крайне редко встречается при авППА и чаще ассоциирована с развитием эмоционально-поведенческих нарушений. В нашей выборке поведенческие нарушения лёгкой или умеренной выраженности наблюдались у подавляющего большинства пациентов, что может объяснить подобную находку. Кроме того, атрофия ОФК ранее была описана у пациентов

с ППА, ассоциированной с мутациями в гене *GRN*, однако только в случаях неклассифицируемых ППА, клиническая картина которых не подходит под определение ни одного из вариантов заболевания [17]. В нашей выборке мутации в гене *GRN* были подтверждены у 2 пациентов с авППА, однако их клиническая картина заболевания была классической для данного варианта, что не позволяет связать найденную атрофию с генетическими особенностями группы. В целом, данная находка требует дальнейшего изучения на более крупных выборках в нашем регионе.

Среди подкорковых областей при авППА отмечалась атрофия левых таламуса, скорлупы и хвостатого ядра. В последние годы всё больше исследований отмечает наличие атрофии таламуса при вариантах ЛВД, особенно в случае генетических форм заболевания, однако

подобные изменения более характерны для поведенческого варианта ЛВД, нежели для авППА, где атрофия таламуса более локальная и встречается не во всех случаях [2, 16–19]. Атрофия скорлупы и хвостатого ядра также была ранее описана в единичных работах, но отсутствовала в более крупных исследованиях [4, 10, 13]. В целом, несмотря на появляющиеся доказательства участия таламуса и базальных ядер в обеспечении артикуляционно-фонологических функций речи за счёт их связей с лобно-теменными отделами, до сих пор нет однозначного ответа, насколько поражение данных структур участвует в развитии речевых нарушений при ППА [20].

Не совсем типично для авППА также найденное уменьшение мозжечка. При ЛВД атрофия данной области впервые была описана при генетическом варианте с мутацией в гене *C9orf72*, однако для него более характерна двусторонняя относительно симметричная атрофия, которая помимо мозжечка обычно распространяется также на теменно-затылочные области, чего не было выявлено в нашем исследовании. Другим возможным объяснением может быть роль мозжечка в обеспечении речевых функций. Например, ранее было показано, что седьмая доля полушарий мозжечка, атрофия которой выявлена в нашей работе, участвует в обеспечении обратной связи при устной речи, значение которой возрастает в условиях постепенной дезорганизации речевых областей головного мозга [20].

Паттерн атрофии, выявленный в группе свППА, в целом, совпадает с данными литературы. Наиболее значимое уменьшение объёма СВ наблюдалось в височных полюсах обоих полушарий с преобладанием слева. Левый височный полюс является семантическим хабом, где хранится, обрабатывается и откуда извлекается вербальная семантическая информация. Его атрофия является ключевым признаком свППА и именно с ней связывают развитие при данном варианте аномии и нарушения понимания смысла отдельных слов [21]. Асимметричная атрофия гиппокампов, медиальных и нижних отделов височных долей, выявленная в нашем исследовании, также является одним из основных признаков свППА и была неоднократно описана при данном варианте. Интересно, что в отличие от болезни Альцгеймера для свППА характерна атрофия передних отделов гиппокампов, которая также коррелирует с выраженностью семантического дефицита пациентов [22]. Поражение нижних отделов височных долей, особенно фузиформной извилины, коррелирует при свППА с эмоционально-поведенческими нарушениями, а также прозопагнозией, тогда как вовлечение латеральных отделов ВВИ и СВИ связано с тяжестью аномии, нарушениями понимания отдельных слов и выраженностью дислексии [21, 23]. Уменьшение объёма передней поясной коры, МПФК, ОФК, островка, а также хвостатого ядра характерно для более поздних стадий свППА и связано с постепенным распространением патологического процесса от левого височного полюса на тесно связанные с ним

области [24, 25]. Поражение данных регионов связывают с нарушением социальной активности пациентов, однако на настоящий момент количество работ в данной области невелико [26]. Менее типичной при свППА является выявленная нами атрофия левых НЛИ, премоторной коры и прецентральной извилины. Данные изменения могут быть связаны с постепенным развитием клинической картины заболевания и появлением нарушений моторного компонента речи [16].

При лвППА выявленное уменьшение объёма СВ носило наиболее диффузный характер со множеством относительно небольших очагов дегенерации. Наиболее значимыми в нашей выборке были зоны атрофии в левых височной и лобной доле. Уменьшение объёма СВИ и НВИ часто описывается при лвППА и связано при ней со специфическими нарушениями речи (аномия и нарушения повторения длинных фраз и предложений), что происходит вследствие нарушения функционирования кратковременной фонологической памяти [27]. Асимметричная атрофия гиппокампа и миндаины также характерна для лвППА и развивается, вероятнее всего, в рамках подлежащей альцгеймеровской дегенерации. Тем же вероятно объясняется и распространение атрофии на более задние отделы с вовлечением теменной, затылочной долей и мозжечка.

Уменьшение объёма левого височного полюса, так же как НЛИ, островковых долей и латеральной префронтальной коры, тоже было ранее описано при лвППА, как правило при более поздних стадиях. По-видимому, оно отражает распространение патологического процесса на другие речевые зоны и коррелирует с появлением в клинической картине симптомов более характерных для других вариантов ППА, как например нарушение понимания отдельных слов [16].

Менее характерными даже для поздних стадий лвППА являются атрофия прецентральной извилины, ОФК и медиальных отделов лобной доли. Как упоминалось, поражение ОФК вероятно связано с эмоционально-поведенческими нарушениями. Уменьшение объёма передней поясной коры в свою очередь было неоднократно описано при болезни Альцгеймера и может отображать развитие у пациентов неречевых когнитивных нарушений. Наибольший интерес представляет выраженная дегенерация прецентральной извилины, так как, хотя подобные изменения были описаны ранее, обычно они не являются одной из наиболее значимых областей атрофии и появляются только при длительном наблюдении [3]. Среди пациентов в группе лвППА на момент осмотра не было клинических проявлений поражения моторной коры, и, вероятнее всего, атрофия данной области носит вторичный характер, не играя большую роль в патогенезе заболевания.

Вопреки ожиданиям, в группе лвППА не было выявлено дегенерации нижней теменной доли, надкраевой и угловой извилин и задних отделов ВВИ, которые считаются наиболее патогномичными для данного варианта

и входят в диагностические критерии. Этот факт, а также более диффузно-очаговый характер атрофии, выявленный нами при лВППА, может объясняться относительно малой выборкой и её патоморфологической гетерогенностью. Несмотря на то, что чаще при лВППА значительно преобладает альцгеймеровская дегенерация, составляя 85–100% от всех её случаев [28, 29], в нашей выборке последняя была подтверждена только у трети пациентов. Ранее было показано, что паттерны атрофии при ППА могут варьировать в зависимости от подлежащего патоморфологического процесса, что, по всей видимости, могло повлиять и на результаты нашего исследования [30]. При этом полученные нами результаты показывают, что наличие атрофии задних перисильвиевых отделов не обязательно для развития клинической картины лВППА, и косвенно подчёркивают бóльшую значимость в патогенезе заболевания СВИ.

Ограничения исследования

Следует учесть, что в нашей работе было несколько ограничений. Как упоминалось ранее, одним из них был небольшой объём выборки в группах лВППА и свППА. Относительным ограничением стала также генетическая и патоморфологическая гетерогенность исследуемых групп. С одной стороны, это позволяет лучше отобразить популяцию пациентов с ППА, но с другой — может влиять на результаты ВОМ, так как для каждого генетического и патоморфологического варианта паттерн атрофии может иметь свои особенности. Кроме того, в нашей работе не проводилось корреляционного анализа с сопоставлением выявленной атрофии с клиническими проявлениями заболевания, что не позволяет сделать однозначный вывод о клинической значимости выявленных изменений и о роли вновь выявленных областей атрофии в патогенезе ППА. Данные ограничения необходимо учитывать при планировании дальнейших исследований в данной области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведённом исследовании с использованием ВОМ выявлен паттерн атрофии СВ, характерный для каждого из вариантов ППА. Полученные результаты соответствуют представлениям о функциональной анатомии речевых функций и социального поведения. Результаты

исследования частично согласуются с предыдущими исследованиями, проведёнными в других странах. Вместе с тем был выявлен ряд отличий, которые требуют дальнейшей валидации на более крупных выборках.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (№ проекта 23-25-00483).

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.Р. Ахмадуллина — клиническая оценка участников исследования, сбор и анализ полученных данных, подготовка текста рукописи; Р.Н. Коновалов — анализ и интерпретация данных, планирование и руководство исследованием, редактирование рукописи; Ю.А. Шпилюкова — клиническая оценка участников исследования, редактирование рукописи; Е.Ю. Федотова — планирование и руководство исследованием, редактирование рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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. Kononov 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

5. 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.00000000000008879
6. Akhmadullina D., Kononov 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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.00000000000007367
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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/aww319
- zenodo.org [Internet]. spunt/bspmview: BSPMVIEW v.20161108 (Version 20161108). Zenodo. [cited 26 July 2023]. Available from: <https://zenodo.org/badge/latest/doi/10.1212/WNL.0000000000008879>
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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.00000000000007367
- 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
- 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.0b013e31821103c3
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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/aww387
- 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
- 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
- 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
- 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

ОБ АВТОРАХ

*** Ахмадуллина Диляра 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

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. Kononov, 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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

ОБОСНОВАНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в частности язвенный колит и болезнь Крона, — актуальная проблема здравоохранения ввиду тяжести течения и наличия осложнений, а также необходимости дорогостоящего лечения. Они часто оказывают значительное влияние не только на состояние здоровья, но и на качество жизни, ухудшая физическое и эмоциональное состояние пациентов и снижая их социальные возможности [1]. Заболеваемость ВЗК неуклонно растёт как во всём мире [2], так и в России [3], при этом 55,4% пациентов с язвенным колитом и 48,5% пациентов с болезнью Крона — это люди в возрасте от 21 года до 40 лет [4]. Пациенты с ВЗК в большинстве своём нуждаются в пожизненном наблюдении ввиду рецидивирующего характера течения болезни, при этом методология амбулаторного ведения данных пациентов на этапе ремиссии не определена.

Одним из перспективных подходов ведения пациентов с ВЗК на амбулаторном этапе является использование телемедицинских технологий. У пациентов, находящихся под дистанционным мониторингом, достоверно выше качество жизни и ниже частота обращения за медицинской помощью по сравнению с пациентами, получающими стандартное лечение [5]. Однако при использовании дистанционного мониторинга возникает вопрос: что именно необходимо оценивать?

Важность оценки необходимых лабораторных показателей, таких как С-реактивный белок и фекальный кальпротектин, не вызывает сомнений. Однако помимо показателей активности ВЗК для качественной жизни пациенту важны и другие факторы: например, психологическое состояние, которое не оценивается в рутинной практике.

Удобным и актуальным методом оценки различных аспектов состояния пациента являются опросники. Они предоставляют врачу необходимую информацию, например, о клинической активности ВЗК или приверженности пациента терапии, и при этом не требуют финансовых или значительных временных вложений. Наиболее часто в исследованиях оценивают активность заболевания и связанное с ним качество жизни, реже — общее качество жизни, уровень депрессии, приверженность медикаментозной терапии, удовлетворённость пациентов медицинской помощью [5]. Единичные работы посвящены оценке висцеральной чувствительности [6], влиянию заболевания на трудоспособность [7, 8] и сексуальную активность [9] у пациентов с ВЗК. При этом авторы исследований не мотивируют выбор тех или иных конечных точек. Таким образом, препятствием для стандартизации использования опросников при ведении пациентов с ВЗК является отсутствие консенсуса в отношении параметров, оцениваемых с их помощью.

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования стало использование дельфийского метода оценки экспертного мнения врачей-гастроэнтерологов для определения списка оцениваемых с помощью анкетирования параметров, необходимых для наблюдения пациентов с ВЗК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с мая по июнь 2023 г. группе врачей-гастроэнтерологов, занимающихся лечением ВЗК, было предложено принять участие в опросе для достижения консенсуса о включении/невключении различных параметров в оценку состояния при лечении и наблюдении пациентов. Для принятия решения был выбран дельфийский метод, позволяющий получить коллективное мнение, обладающее достаточной степенью достоверности и надёжности, а также исследовать области за рамками существующих знаний [10]. Перед началом исследования был проведён обзор статей, посвящённых обследованию пациентов с ВЗК с использованием опросников. После обзора литературы были определены направления (табл. 1), оцениваемые в работах российских и зарубежных авторов.

Выборка участников формировалась случайным образом (convenience sampling — опрос наиболее доступных респондентов). Не существует единого мнения относительно размера группы для исследований по методу Дельфи, а также рекомендаций или однозначного определения «малой» или «большой» выборки [11, 12]. Размер выборки в нашем исследовании был определён в соответствии с R.B. Akins и соавт., показавшими стабильность результатов дельфийского метода для группы экспертов в изучаемой области численностью от 15 до 23 человек [13].

Исследование состояло из трёх этапов. Для сбора информации была создана электронная форма опроса на базе сервиса Яндекс.Формы.

Этап I

Обязательным условием для участия в опросе было указание стажа работы в качестве врача-гастроэнтеролога. На первом этапе участники отвечали на открытый вопрос, сформулированный так:

«По Вашему мнению, какие сферы жизни и параметры состояния необходимо оценивать у пациента с воспалительным заболеванием кишечника как во время лечения атаки, так и во время динамического наблюдения в ремиссии?»

После заполнения поля для ответа респондент мог перейти к следующему этапу опроса. Ответы первого этапа были категоризированы в четыре класса:

- оценка клинической активности;
- оценка психологического состояния;
- оценка качества жизни;
- иное.

Таблица 1. Варианты ответов для второго этапа исследования: вопрос со множественным выбором

Направление	Предлагаемый параметр
Клиническая активность заболевания	Боль в животе
	Частота дефекации и качество стула
	Наличие патологических примесей в кале
	Температура тела
Психологическое состояние	Боли в суставах/мышцах
	Эмоциональное состояние: тревожность
	Эмоциональное состояние: настроение
	Качество сна
Качество жизни	Качество восприятия пациентом собственного тела (негативное/позитивное отношение)
	Общая оценка пациентом качества своей жизни
	Качество коммуникации с другими людьми
	Качество сексуальной жизни
Иное	Трудоспособность для работающих/возможность посещать занятия для обучающихся
	Фиксированность на заболевании
	Висцеральная чувствительность
	Энергичность, количество сил
	Удовлетворённость пациента медицинской помощью

Этап II

На втором этапе участникам было необходимо выбрать пункты из предложенных. Вопрос был сформулирован следующим образом:

«Выберите те пункты из приведённого ниже списка, которые, по Вашему мнению, важно оценить у пациента с воспалительным заболеванием кишечника как во время лечения атаки, так и во время динамического наблюдения в ремиссии»

Варианты ответа, представленные в табл. 1, были сформированы в результате анализа литературы в базе данных PubMed. Мы анализировали оригинальные исследования и систематические обзоры, оценивающие эффективность лечения пациентов с ВЗК, и выделяли конечные точки этих исследований. Ограничений по количеству выбранных вариантов не было.

По завершении второго этапа участникам опроса было предложено по желанию дополнить свой ответ на вопрос первого этапа (без демонстрации респондентам текста их предыдущих ответов).

Этап III

На третьем этапе исследования был выполнен анализ полученных ответов. Первичной конечной точкой считалось достижение консенсуса в отношении включения параметров оценки состояния пациента в итоговый список. При этом было принято, что согласие по конкретному

параметру считается достигнутым при выборе данного параметра более чем 75% респондентов [14].

Для анализа данных использовали программную среду и язык R 4.2.0. Проверку распределения на нормальность проводили с помощью теста Шапиро–Уилка. Для переменных с нормальным распределением указано «среднее значение»±«среднеквадратичное отклонение». Для переменных с распределением, отличающимся от нормального, указаны медианное значение и межквартильный интервал. Оценку корреляции между переменными проводили путём вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена или Пирсона, в зависимости от типа распределения.

После завершения исследования мы провели интервью респондентов. Были заданы следующие вопросы:

- В какой форме было удобнее отвечать: открытый вопрос или вопрос с вариантами ответа?
- Как Вы считаете, почему некоторые пункты не смогли набрать достаточное количество голосов? (В данном вопросе были указаны пункты, не набравшие 75% голосов)

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 15 респондентов, из них 13,3% — мужчины. Средний возраст участников составил 36,6±9,9 лет, возрастной диапазон составил

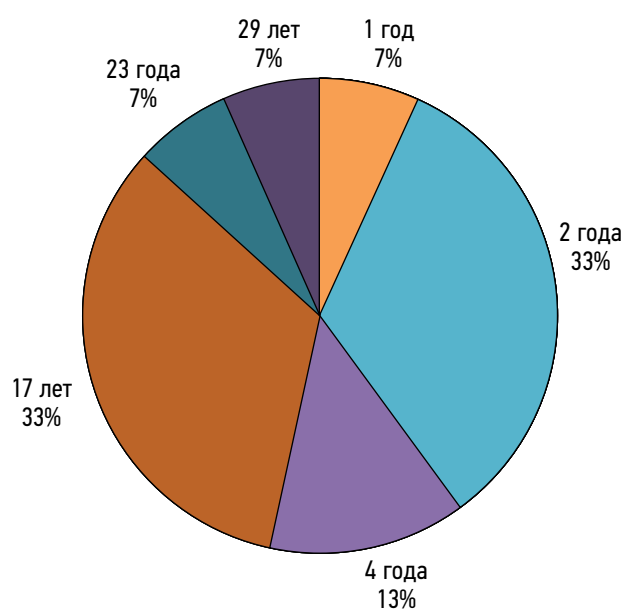


Рис. 1. Распределение участников исследования в соответствии с их стажем работы в качестве врачей-гастроэнтерологов.

от 25 до 53 лет. Из всех респондентов, 46% — работники, оказывающие медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических организациях, а 54% — работники стационара. Выбывших из исследования респондентов не было. Распределение участников по стажу работы представлено на рис. 1.

По результатам первого этапа, где участникам исследования необходимо было ответить на открытый вопрос, среди ответов респондентов не было чётких пересечений ввиду свободных формулировок каждого участника. После категоризации ответов ни одна из категорий не достигла уровня согласия (рис. 2).

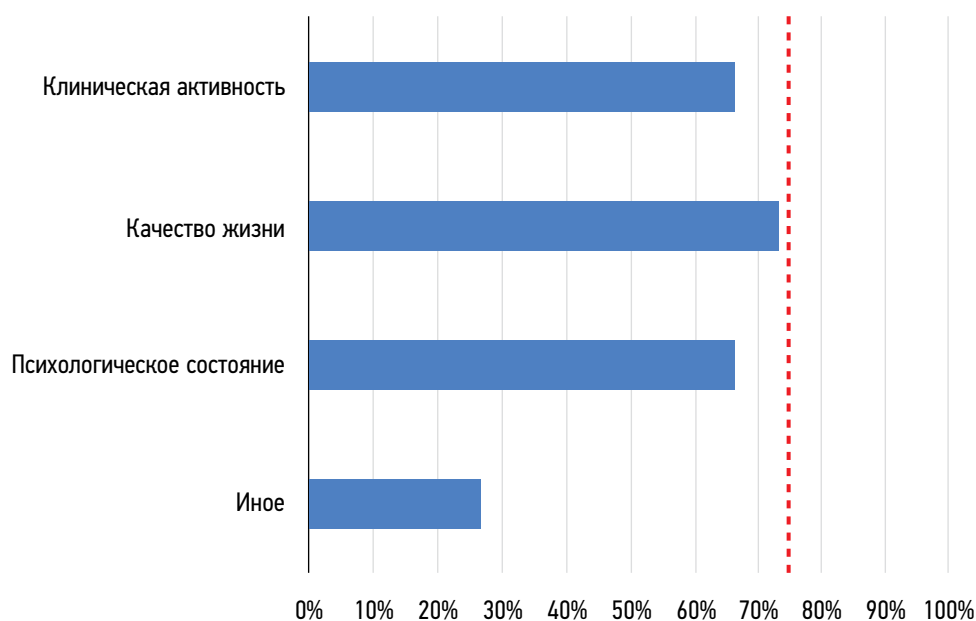


Рис. 2. Результаты первого этапа исследования. Красная пунктирная линия — отметка в 75% респондентов.

По результатам первого этапа в варианты ответов для второго этапа (помимо пунктов, перечисленных в табл. 1) был внесён параметр «Приверженность лечению». Результаты второго этапа для каждого респондента (рис. 3) отличались от результатов первого в сторону увеличения числа оцениваемых опросниками параметров (медианы числа параметров — 4 [3;5,5] и 16 [13,5;17] для первого и второго этапов соответственно).

По результатам корреляционного анализа не было обнаружено связи между возрастом, полом, стажем и местом работы (амбулатория/стационар) респондентов и их ответами как на первом, так и на втором этапах.

После получения результатов второго этапа было проведено интервьюирование участников. 100% респондентов отметили, что на открытый вопрос им было ответить сложнее, нежели на вопрос со множественным выбором. На вопрос о том, почему часть параметров не набрала нужное количество голосов, ответили 27% участников. Каждый из них отметил, что качество сексуальной жизни и коммуникации с другими людьми у пациентов с ВЗК зависит зачастую не только от наличия заболевания. Качество восприятия пациентом собственного тела, по мнению опрошенных, не связано с наличием заболевания и не требует оценки врачом-гастроэнтерологом. Удовлетворённость медицинской помощью респонденты также не сочли параметром, который необходимо отслеживать врачу у всех пациентов с ВЗК. В отношении висцеральной чувствительности опрошенные высказали мнение о важности оценки показателя у части пациентов, симптоматика которых не может быть объяснена лишь клиническим течением ВЗК и для которых возможно присоединение функционального компонента.

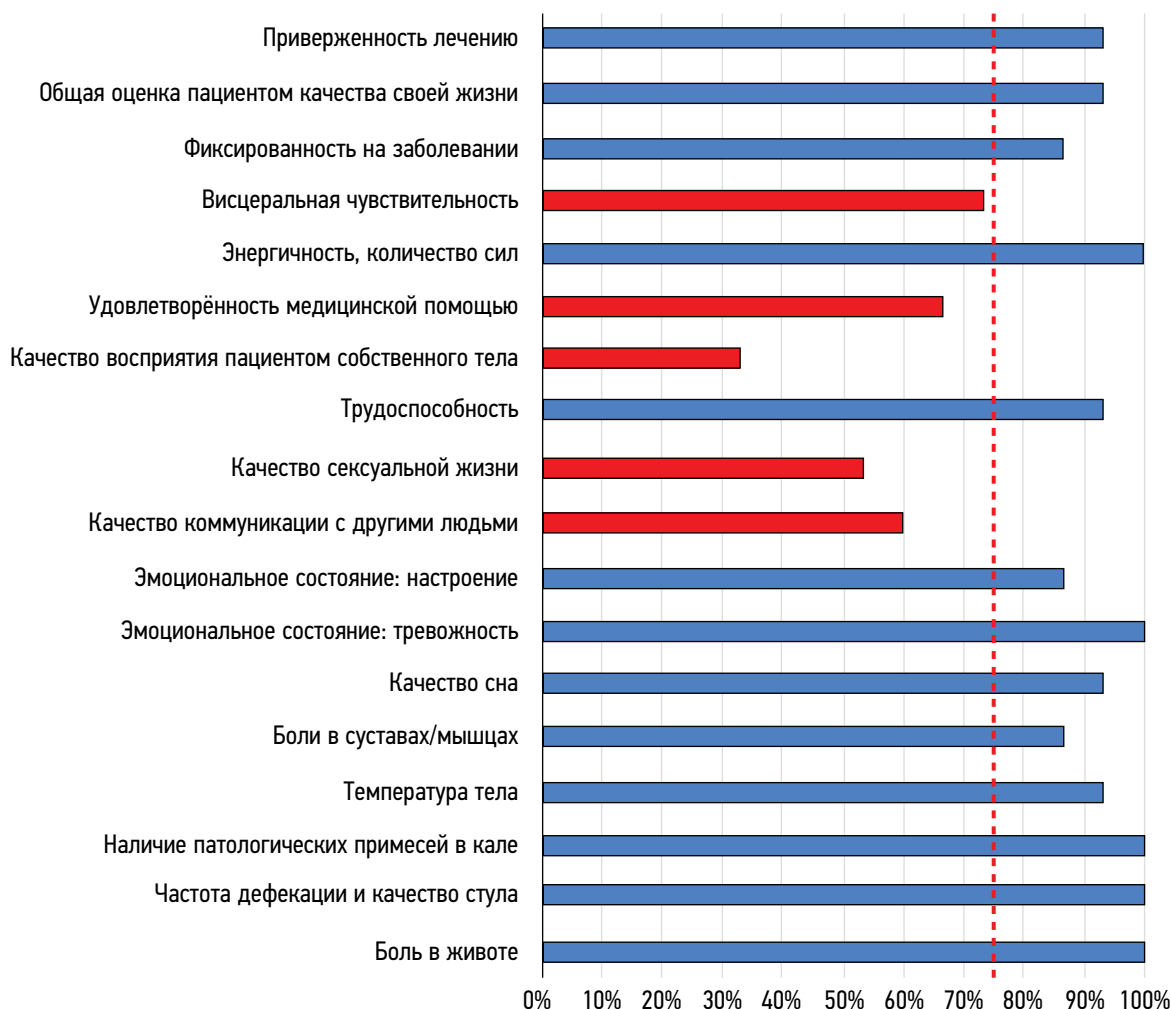


Рис. 3. Результаты второго этапа исследования. Красным цветом выделены столбцы тех параметров, которые не набрали 75% голосов (уровень красной пунктирной линии).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результатом исследования стал итоговый список параметров, рекомендуемых для оценки во время лечения и наблюдения пациентов с ВЗК, в который 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;
- эмоциональное состояние: настроение;
- трудоспособность для работающих/возможность посещать занятия для обучающихся;
- энергичность, количество сил;
- фиксированность на заболевании;
- общая оценка пациентом качества своей жизни;
- приверженность лечению.

Данный список был получен в результате двухэтапного опроса врачей-гастроэнтерологов. В рамках исследования мы использовали два способа сбора информации:

открытый вопрос и вопрос со множественным выбором. В первом случае не удалось достичь консенсуса ни по одной из категорий, в то время как во втором случае респонденты достигли согласия по 72% параметров. Это может быть связано с большей простотой второго этапа: во время интервьюирования респонденты отметили, что им проще и удобнее было отвечать на вопрос со множественным выбором.

Кроме того, не было выявлено связи между такими характеристиками участников опроса, как пол, возраст, стаж и место работы (амбулаторно-поликлиническая организация или стационар) и их ответами как на первом, так и на втором этапах исследования.

Проведённое нами исследование демонстрирует достоинства дельфийского метода, который предоставляет каждому участнику опроса равный голос и даёт возможность замаскировать опыт и уровень квалификации во избежание давления авторитета, что неизбежно при очном обсуждении. В нашем исследовании врачи с малым опытом имели такие же представления о тактике наблюдения за пациентами, как их более опытные коллеги. Возможны

альтернативные сценарии, в которых согласие не было бы таким единодушным; в таких случаях свежий взгляд молодых специалистов на рассматриваемую проблему потенциально способен привести к выработке более эффективного её решения.

Основными показателями, которые оценивают у пациентов с ВЗК с помощью опросников в зарубежной литературе, являются качество жизни, связанное со здоровьем, инвалидность/трудоспособность и активность заболевания [15]. В нашем исследовании параметры, относящиеся к данным направлениям, также вошли в итоговый список. Первые пять выбранных участниками параметров (боль в животе, частота дефекации и качество стула, наличие патологических примесей в кале, температура тела, боли в суставах/мышцах) относятся к определению клинической активности ВЗК. Трудоспособность для работающих/возможность посещать занятия для обучающихся, а также общая оценка пациентом качества своей жизни тоже были выбраны более чем 90% респондентов.

Кроме того, в итоговый список вошли показатели, оценивающие эмоциональное состояние пациентов: качество сна, тревожность, настроение. Принимая во внимание высокую частоту проявлений симптомов тревоги и депрессии у пациентов с ВЗК [16], оценка данных показателей несомненно даст исследователям и врачам важную информацию.

Оценка энергичности и количества сил у пациентов с ВЗК также имеет большое значение, учитывая субъективный, сложный характер астенического синдрома у этой группы больных [17]. Данный показатель мы считаем нужным для использования врачами и исследователями в зависимости от клинической ситуации/конечных точек исследования.

Оценка приверженности лечению также важна у пациентов с ВЗК, принимая во внимание часто пожизненный приём препаратов, в том числе иммуносупрессантов. Учитывая, что приверженность лечению является целью вмешательства [18], её оценка принципиальна как для врачей, так и для исследователей.

В систематическом обзоре L. Pang и соавт. как первичные исходы рассматриваются качество жизни, связанное с заболеванием, активность воспалительного процесса и частота ремиссии. Вторичными конечными точками выступают общее качество жизни, показатель депрессии, приверженность терапии и удовлетворённость качеством помощи [5]. Однако почему в качестве исходов выбраны именно эти показатели — исследователи не аргументируют. Консенсусное решение, представленное в нашей работе, определяет список параметров, оцениваемых при помощи опросников, во время наблюдения пациентов с ВЗК.

Преимущества и ограничения

Мы пригласили к участию в исследовании врачей с разным опытом работы, что является как преимуществом, так и недостатком исследования. Положительным

моментом участия большого количества молодых докторов является получение нового взгляда на вопрос, отрицательным — собственно небольшой практический опыт участников. Наличие среди респондентов работников как амбулаторной, так и стационарной помощи также позволяет получить более широкий круг мнений.

Направление дальнейшей работы

Проведение подобного опроса в более крупных масштабах с участием большого количества врачей-гастроэнтерологов из разных регионов России видится логичным и необходимым продолжением нашей работы. Совместное обсуждение научных задач кругом профессионалов позволяет затронуть актуальные проблемы и по-новому взглянуть на возможности их решения [19]. В рамках практической реализации проведённого исследования будут созданы методические рекомендации, очерчивающие пул опросников по определённым консенсусом направлениям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках научно-исследовательской работы «Научное обоснование моделей и способов организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» (№ в Единой государственной информационной системе учёта: 123031400008-4) в соответствии с Приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 21.12.2022 г. № 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счёт средств бюджета города Москвы, государственным бюджетным (автономным) учреждениям, подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов».

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Ю.Ф. Шумская, Д.А. Ахмедзянова, К.Ю. Колосова, М.В. Юраж — написание текста статьи; Ю.Ф. Шумская, О.В. Ташян — сбор и обработка материалов; М.Г. Мнацаканян, Р.В. Решетников, Ю.Ф. Шумская — концепция и дизайн исследования; Р.В. Решетников, Ю.Ф. Шумская — анализ полученных данных.

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
- Белоусова Е.А., Шелыгин 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Wilhelm W. Alchemy of the Oracle: the Delphi technique. *The Delta Pi Epsilon Journal*. 2001;43:6–26.
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

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: shumskayayf@zdrav.mos.ru

Ахмедзянова Дина Альфредовна;

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

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

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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

Юразь 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

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

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

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

ОБОСНОВАНИЕ

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ), — современный диагностический метод ядерной медицины. Она получила широкое распространение в качестве клинического стандарта обследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Метод ОЭКТ/КТ позволяет визуализировать нарушения перфузии (кровоснабжения) миокарда, которые предшествуют необратимым смертельным повреждениям. При обследовании пациенту внутривенно вводится радиофармацевтический препарат (РФП), который распределяется в миокарде пропорционально кровотоку и отражает состояние его перфузии. РФП накапливается только в здоровых клетках миокарда, поэтому является маркером его нормальной жизнедеятельности.

Метод ОЭКТ основан на оценке неравномерности накопления РФП в кардиомиоцитах левого желудочка (ЛЖ). Визуализация ЛЖ осуществляется в режиме срезов и «полярных карт». Полярная карта использует графическое цифровое представление, которое охватывает всю поверхность миокарда ЛЖ в одном плоскостном изображении и позволяет оценивать количественно области нормальной перфузии, распространённость и степень тяжести поражения. Практически одновременно были разработаны 3 коммерческих программных пакета для представления ЛЖ в виде полярной карты:

- 4D-MSPECT (Медицинский центр Мичиганского университета, Мичиган, США) [2];
- ECTb Emory's Cardiac Toolbox (Университет Эмори, Атланта, США) [3];
- Quantitative Perfusion SPECT (QPS) (Медицинский центр Cedars-Sinai, Лос-Анджелес, США) [4].

Все три пакета в настоящее время стандартизованы и широко используются на клинических ОЭКТ системах. Однако, согласно литературным данным, эти пакеты дают разные количественные оценки состояния миокарда [5]. В редакторской статье G. Germano [6] отмечается, что, хотя окончательные выводы при использовании различных программных пакетов в целом согласуются между собой, существуют значимые различия между пакетами в количественной оценке перфузии миокарда.

Возникает вопрос: насколько точны полученные оценки, насколько они соответствуют истинному распределению РФП в миокарде? Для анализа точности метода ОЭКТ в ядерной кардиологии необходимы исследования, в которых можно оценивать полярные карты реконструированного изображения миокарда ЛЖ в сравнении с эталонной полярной картой фантома с известным распределением РФП. Такие исследования проводятся на клинических установках с использованием вещественных фантомов (*in vitro*), однако при выполнении десятков и сотен исследований они ограничены из-за высокой стоимости и лучевой нагрузки на исследователей. Кроме того, исследования

с вещественными фантомами не охватывают разнообразные клинические случаи. Достойной альтернативой является метод компьютерного моделирования (*in silico*) с использованием цифровых антропоморфных фантомов, имитирующих пациентов с разным телосложением и поражениями различной локализации и размера. Имитационные компьютерные испытания включают все последовательные стадии обследования методом ОЭКТ/КТ от распределения введённого РФП в органах пациента до полуколичественной оценки перфузии с помощью полярной карты. Такой подход, известный как «Virtual Clinical Trials», активно развивается в течение последних двадцати лет в мировых центрах высокотехнологичной ядерной медицины [7]. В России такие исследования начали развиваться относительно недавно [8, 9].

ЦЕЛЬ

Цель данной работы — разработка программного комплекса «Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОЭКТ/КТ в ядерной кардиологии» с использованием цифровых моделей пациента, сканера и оценки состояния миокарда на основе цифровых представлений ЛЖ в виде полярной карты. Впервые в имитационных компьютерных экспериментах выполнены исследования зависимости полуколичественной оценки состояния перфузии миокарда ЛЖ от подхода к нормализации полярной карты, а также от учёта корректирующих факторов в алгоритме реконструкции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был создан программный комплекс «Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОЭКТ/КТ в ядерной кардиологии» с использованием цифровых моделей пациента, сканера и оценки состояния миокарда с помощью цифровых изображений ЛЖ в виде полярной карты. Программный комплекс имеет модульное строение и в настоящий момент включает 4 модуля, имитирующих все последовательные стадии обследования от распределения введённого РФП (комплекс технеция-99m с метокси-изобутил-изонитрилом, ^{99m}Tc-МИБИ) в органах пациента до оценки перфузии миокарда ЛЖ на основе метода полярных карт:

- Программа «Виртуальный пациент»;
- Программа «Виртуальный томограф»;
- Программа «Алгоритмы реконструкции изображений»;
- Программа «Полярная карта».

Программа «Виртуальный пациент»

В данной работе использовался антропоморфный математический фантом — математическая модель торса (ММТ), — разработанный ранее в Институте теоретической и прикладной механики (Новосибирск) [9, 10].

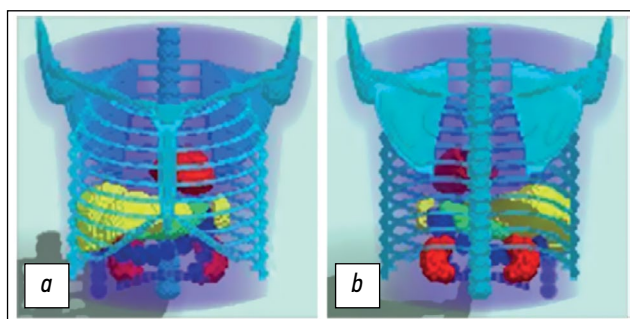


Рис. 1. Трёхмерная математическая модель торса, имитирующая анатомическое строение среднестатистического пациента мужского пола в положении с поднятыми вверх руками: *a* — вид спереди; *b* — вид сзади. Модель задана в дискретном представлении $128 \times 128 \times 128$.

Каждый орган фантома ММТ строился на основе уравнений аналитической геометрии, описывающих подходящие трёхмерные фигуры (плоскости, конусы, цилиндры, параболоиды, эллипсоиды и так далее). С помощью логических булевых операторов осуществлялись операции наложения, пересечения, усечения этих фигур с целью создания сложных геометрических композиций, описывающих контуры органов, приближенных к изображениям Атласа [11]. Изображение фантома представляется в виде цифровых массивов размерностью $64 \times 64 \times 64$ или $128 \times 128 \times 128$.

Фактически ММТ — это воксельный фантом, созданный на основе уравнений аналитической геометрии, которые описывают поверхности (границы), разделяющие структуры с различными морфологическими характеристиками. Варьируя параметры геометрических фигур, можно создавать фантомы с разным анатомическим строением и в разных положениях. В данной работе используется анатомическая модель среднестатистического пациента мужского пола в положении с поднятыми вверх руками. Модель включает торс, костную систему грудной клетки, лёгкие, сердце, селезёнку, желудок, почки. Кишечник моделируется толстым отделом. Для задач диагностической ядерной медицины обычно не требуется детализация тонких анатомических структур. ММТ не учитывает биение сердца и дыхательную экскурсию. В принципе, такая модель соответствует сканированию современных ОЭКТ/КТ систем в фазовом режиме с удалением сердечного и дыхательного движений. Модель представлена на рис. 1.

Для имитационных исследований в области ядерной медицины главную роль играет не анатомическое строение пациента, а распределение РФП в различных органах. В программе «Виртуальный пациент» генерируется трёхмерная карта накопления РФП («карта активности») в фантоме ММТ с использованием клинических данных о распределении ^{99m}Tc -МИБИ. В качестве примера на рис. 2 представлены клинические реконструированные ОЭКТ-изображения реального пациента с обозначенными значениями активности в различных органах в единицах

импульс/воксель. Данные получены при обследовании пациента на системе ОЭКТ/КТ Philips BrightView XCT (Philips, Нидерланды) в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (далее — НМИЦ кардиологии им. акад. Чазова). Эти значения могут варьироваться у разных пациентов. В данной работе при создании карты активности для фантома ММТ использовались значения, представленные в табл. 1. Задавалось однородное распределение активности в пределах каждого отдельного органа, за исключением случая моделирования ишемического поражения миокарда ЛЖ.

На рис. 3 представлено изображение карты активности для фантома ММТ. Изображение «обрезано» в соответствии с размером гамма-камеры. Лёгкие, почки, селезёнка, желудок не выделены, поскольку концентрация РФП в них практически одинаковая с мягкими тканями. Хорошо видны ЛЖ, печень, желчный пузырь и петли кишечника. Модель сердца представлена только ЛЖ, поскольку на ОЭКТ-изображениях правый желудочек практически не виден из-за малой толщины его стенок.

Для учёта ослабления гамма-излучения в биологических тканях разной плотности в клинических обследованиях используются данные КТ, с помощью которых

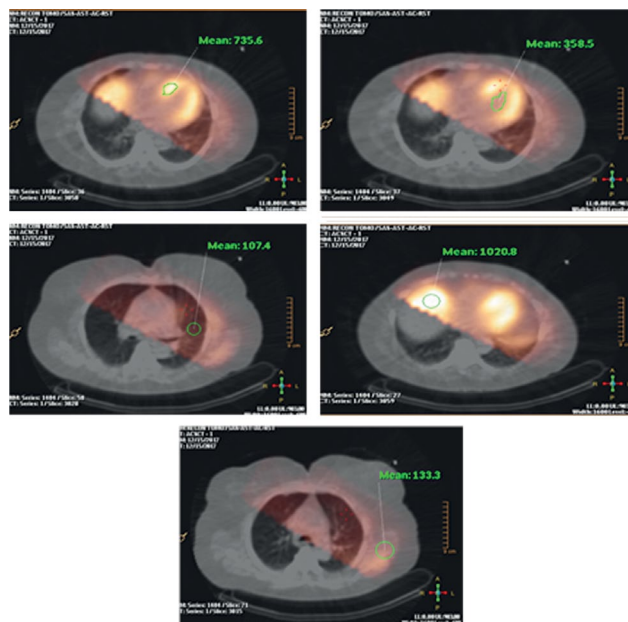


Рис. 2. Клинические данные. Относительные значения (импульс/воксель) накопления радиофармпрепарата ^{99m}Tc -МИБИ в органах грудной клетки пациента. Изображения получены при обследовании пациента методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещённой с компьютерной томографией, на установке Philips BrightView XCT в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

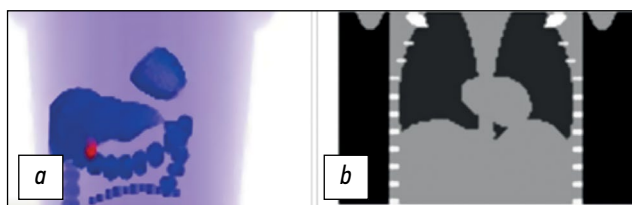


Рис. 3. *a* — карта накопления радиофармпрепарата: трёхмерное распределение относительных значений концентрации ^{99m}Tc -МИБИ, рассчитанное на основе математической модели торса. Карта задана в дискретном представлении $128 \times 128 \times 100$; *b* — карта ослабления, сгенерированная на основе математической модели торса. Карта задана в дискретном представлении $128 \times 128 \times 100$. Показано центральное продольное сечение.

Таблица 1. Относительные значения накопления радиофармпрепарата ^{99m}Tc -МИБИ в органах фантома математической модели торса

Название органа	Относительные значения накопления радиофармпрепарата ^{99m}Tc -МИБИ, импульс/воксель
Мягкие ткани	130
Лёгкие	100
Печень	900
Сердце	750
Толстая кишка	1000
Желчный пузырь	2500

Таблица 2. Значения коэффициентов ослабления для гамма-излучения с энергией 140 кэВ (технеций)

Орган (среда)	Значения коэффициентов ослабления для гамма-излучения с энергией 140 кэВ, 1/см
Мягкие ткани (вода)	0,15
Лёгкие (воздух)	0,04
Кости	0,28

генерируется индивидуальная трёхмерная «карта ослабления» пациента. В данной работе карта ослабления была сгенерирована для фантома ММТ и включала основные различия по плотности вещества. Рассматривались три среды разной плотности: лёгкие (воздух), мягкие ткани (вода) и кости скелета. В табл. 2 представлены используемые в данной работе значения коэффициентов ослабления для гамма-излучения с энергией 140 кэВ [12].

Таким образом, программа «Виртуальный пациент» создаёт 3 фантома: антропоморфный анатомический фантом ММТ, карту активности и карту ослабления.

Программа «Виртуальный томограф»

Программа «Виртуальный томограф» моделирует ОЗКТ/КТ сканирование «виртуального пациента». С помощью метода статистического моделирования Монте-Карло рассчитываются сырые проекционные данные.

В математических терминах этот этап можно назвать решением прямой задачи: рассматривается задача прохождения гамма-излучения, исходящего из заданного пространственного источника, через вещество с разной плотностью. Для решения подобного рода задач существует два основных подхода.

Первый подход основан на решении уравнений переноса, описывающих распространение гамма-излучения в веществе и на геометрических приближениях при расчёте прохождения гамма-квантов через систему коллиматор–детектор. Однако такой подход требует дополнительных специальных процедур «зашумления», чтобы учесть пуассоновский характер данных.

Второй подход является статистическим и основан на методе Монте-Карло. Данный подход подразумевает использование генератора случайных (псевдослучайных) чисел в различных методах статистического моделирования распределений, описывающих физические процессы. К таким распределениям, например, относятся распределение Пуассона (радиоактивный распад, длина свободного пробега), распределение Клейна–Нишины–Тамма (угловое распределение рассеянных фотонов) и распределение Гаусса (различные флуктуации детектирующей системы). Моделирование сбора сырых данных было выполнено в несколько этапов:

1. испускание гамма-квантов источником;
2. перенос излучения через вещество;
3. формирование отклика детектора.

На этапе моделирования испускания гамма-квантов источником, согласно заданным распределениям, генерируются координаты, направления, энергии и другие варьируемые характеристики гамма-квантов. В случае моделирования источника ^{99m}Tc -МИБИ распределение направлений вылета частиц предполагалось равномерным по полному телесному углу, а распределение по энергиям задавалось дельта-функцией со значением равным 140,5 кэВ. Распределение координат эмиссии гамма-квантов задавалось «картой активности».

Этап моделирования переноса излучения через вещество — самый трудоёмкий. Важно аккуратно подобрать модели описания физических процессов и алгоритмически точно реализовать их. В данной работе использовалась собственная программная разработка, реализующая несколько проверенных алгоритмов моделирования как распространения гамма-квантов, так и эффектов их взаимодействия с веществом.

В качестве базы данных сечений взаимодействия гамма-квантов с веществом использовалась база NIST XCOM [13]. Учитывались три основных вида взаимодействия при прохождении гамма-квантов через вещество: фотоэффект, эффект Комптона и когерентное рассеяние. Индикатрисы угла рассеяния для эффекта Комптона и когерентного рассеяния моделировались алгоритмами, описанными в низкоэнергетических электромагнитных моделях «Livermore» пакета моделирования Geant4 (Geant4

Collaboration) [14]. Распространение гамма-квантов было реализовано комбинацией нескольких алгоритмов. Если объём, в котором находится гамма-квант в данный момент, неоднородный (то есть задан воксельно или параметрически), то для генерации длины свободного пробега применяется метод максимального сечения (Woodcock Tracking) [15]. В случае однородного объёма длина свободного пробега генерируется согласно экспоненциальному закону ослабления. Эти методы на выходе дают длину свободного пробега, которая в свою очередь сравнивается с длиной пути частицы до её выхода из объёма или попадания в другой объём, рассчитанной алгоритмами нахождения пересечений луча с геометрическими фигурами.

В данной работе рассчитывалось прохождение гамма-квантов через коллиматор Low Energy High Resolution (LEHR). Была выполнена верификация метода расчёта проекционных данных путём сравнения их с соответствующими клиническими данными. На рис. 4 представлен пример сгенерированных методом Монте-Карло сырых данных: левой передней косой (*a*), фронтальной (*b*), правой передней косой (*c*) и левой боковой (*d*) проекций. Проекция рассчитаны с учётом карты накопления ^{99m}Tc -МИБИ и карты ослабления виртуального пациента (см. рис. 3). Для сравнения показаны аналогичные клинические проекции, полученные при обследовании пациента методом ОЭКТ/КТ на установке Philips BrightView ХСТ в НМИЦ кардиологии им. акад. Чазова. Наблюдается

хорошее согласие в изображении миокарда ЛЖ на этих проекциях.

Программа «Алгоритмы реконструкции изображений»

На современных коммерческих ОЭКТ/КТ системах задача реконструкции изображений решается с помощью алгоритмов, основанных на статистическом подходе Maximum Likelihood Expectation Maximization (MLEM) [16] и его ускоренной версии Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM):

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

где:

- \tilde{f}_j^{n+1} и \tilde{f}_j^n — значения активности (импульс/воксель) в *j*-м вокселе на (n+1)-м и n-м шагах итерационного процесса;
- g_i — число зарегистрированных импульсов в *i*-м пикселе детектора;
- a_{ij} — системная матрица, которая описывает вероятность того, что фотон, испущенный в *j*-м вокселе карты накопления, будет зарегистрирован в *i*-м пикселе детектора.

На первом шаге распределение берётся однородным.

Программное обеспечение собственной разработки «Алгоритмы реконструкции изображений» использовалось

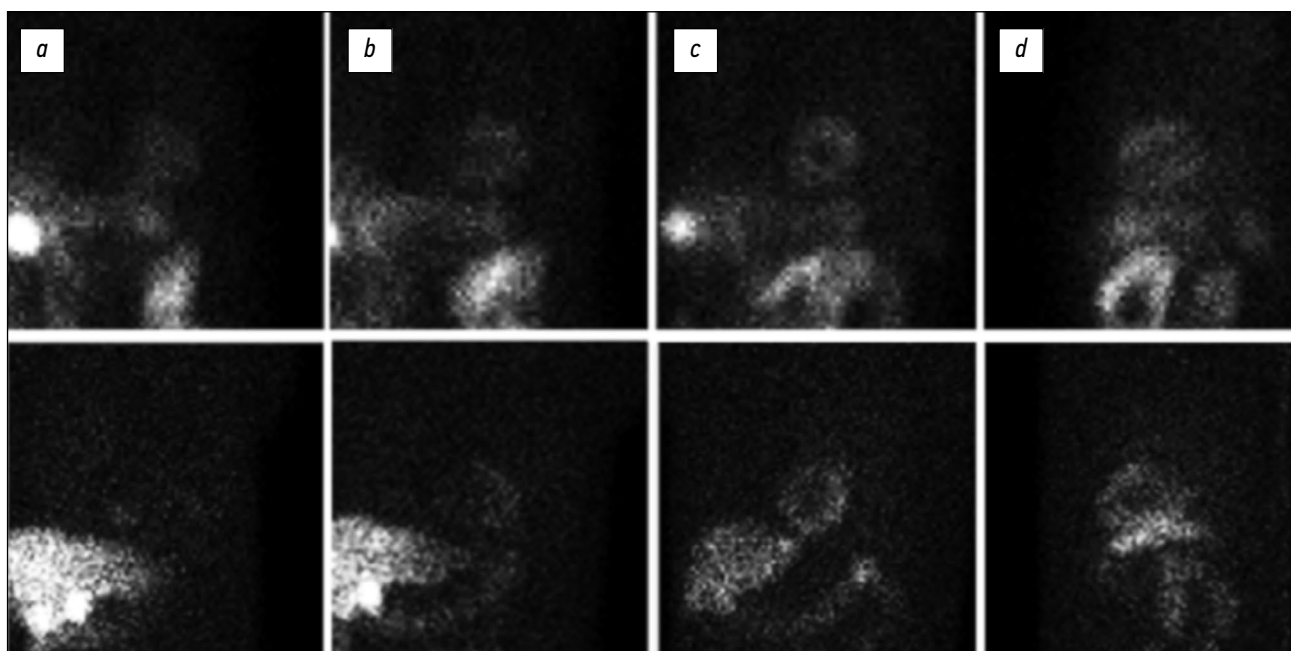


Рис. 4. Сравнение проекций, полученных в клинических условиях при обследовании пациента (сверху) и рассчитанных методом Монте-Карло (снизу) с использованием трёхмерной карты активности виртуального пациента: *a* — левая передняя косая проекция; *b* — фронтальная проекция; *c* — правая передняя косая проекция; *d* — левая боковая проекция. Клинические данные получены при обследовании пациента методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии на установке Philips BrightView ХСТ в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

для расчёта системной матрицы, которая учитывает физические эффекты, связанные с прохождением гамма-излучения через биологические ткани и через систему коллиматор–детектор. От точности расчёта системной матрицы зависит качество реконструированных изображений. Элементы системной матрицы представляются в виде:

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

где:

- P_{jk}^{att} определяет вероятность того, что фотон, испущенный в j -м вокселе карты активности, пройдёт через биологические ткани виртуального пациента и попадёт на k -й пиксель поверхности коллиматора. Иными словами, эта переменная описывает эффект ослабления потока гамма-квантов за счёт рассеяния в биологических тканях. В англоязычной литературе этот эффект описывается термином Attenuation Correction (AC);
- $P_{ki}^{col-det}$ определяет вероятность того, что фотон пройдёт коллиматор и будет зарегистрирован в виде импульса в i -ом пикселе детектора. Иными словами, эта переменная описывает эффект прохождения через коллиматор и кристалл детектора с учётом функции рассеяния точки. В англоязычной литературе этот эффект описывается термином Resolution Recovery (RR).

На рис. 5 показан выделенный фрагмент карты накопления ^{99m}Tc -МИБИ фантома ММТ и её реконструкция алгоритмом OSEM по данным, насчитанным в программе «Виртуальный томограф» (см. рис. 4). Для сравнения представлено аналогичное клиническое изображение, полученное с использованием алгоритма Astonish в НИИЦ кардиологии им. акад. Чазова при обследовании перфузии миокарда реального пациента.

Программа «Полярная карта»

Из-за закрытой формы существующих коммерческих пакетов полярных карт невозможно осуществлять варьирование их параметров, поэтому в исследованиях многих научных групп используются собственные разработки [17–20]. Одна из ранних программ генерирования полярной карты была разработана для имитационных компьютерных исследований в Лёвенском католическом университете (Бельгия) [17] и использовалась в более поздней работе А. Turco и соавт. [20].

Альтернативу трём стандартным пакетам предложила исследовательская группа из Университета Канадзавы (Япония) [18]. В своей работе они обратили внимание на то, что результаты диагностики одного и того же пациента отличаются при использовании разных программных пакетов (4D-MSPECT, ECTb, QPS), и разработали собственный программный продукт с открытым исходным кодом, чтобы в дальнейшем стандартизировать исследования. В России полярные карты разрабатывались в исследовательской группе под руководством Е. Котиной в Санкт-Петербурге [19].

Пример клинического изображения, полученного с помощью пакета QPS в отделении радиологии НИИЦ кардиологии им. акад. Чазова, представлен на рис. 6. В первом столбце (слева) изображения представлены в режиме срезов после нагрузочной пробы (stress), во втором столбце показаны те же исследования в покое (rest). В режиме томографических срезов данные отображались в трёх сечениях: по вертикальной длинной оси (Vertical Long Axis, VLA), горизонтальной длинной оси (Horizontal Long Axis, HLA) и короткой оси (Short Axis, SAX). В третьем столбце представлены полярные карты в процентном режиме (сверху вниз: нагрузочная карта, карта в покое и разностная карта). В четвертом столбце показаны трёхмерные изображения ЛЖ.

В данном исследовании был разработан подход к созданию полярной карты, приближенный к коммерческой программе QPS. Выполняется ручная сегментация изображения ЛЖ, определение главной оси и его поворот. Чтобы исключить потенциальные ошибки, связанные с оконтуриванием, в данном исследовании использовались заданные в фантоме эпикардальная и эндокардальная поверхности. Осуществляется перенос ЛЖ в отдельный файл и разбиение на слои вдоль длинной оси, как показано на рис. 7. На следующем этапе выполняется сбор данных о значениях накопленной активности (импульс/воксель) на каждом слое. Распределение накопленной активности, пропорциональное уровню перфузии миокарда, извлекается последовательно на каждом слое в виде круговых профилей. Сбор данных можно представить в виде двух вложенных циклов: в первом идёт спуск по слоям от верха ЛЖ (базальной части) до низа (апикальной части), во втором цикле идёт сбор данных о значениях накопленной активности в каждом секторе сечения. Вычисляется среднее значение по толщине миокарда и в каждом секторе среза. Как отмечено в работе А. Турко и соавт. [20], такой способ подсчёта накопленной активности даёт улучшение точности по сравнению с тем,

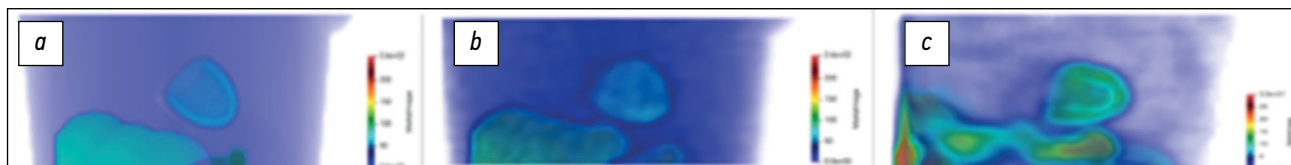


Рис. 5. Распределение радиофармпрепарата ^{99m}Tc -МИБИ в органах грудной клетки: *a* — фантом; *b* — реконструкция; *c* — клинический случай. Клинический случай получен при обследовании пациента методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

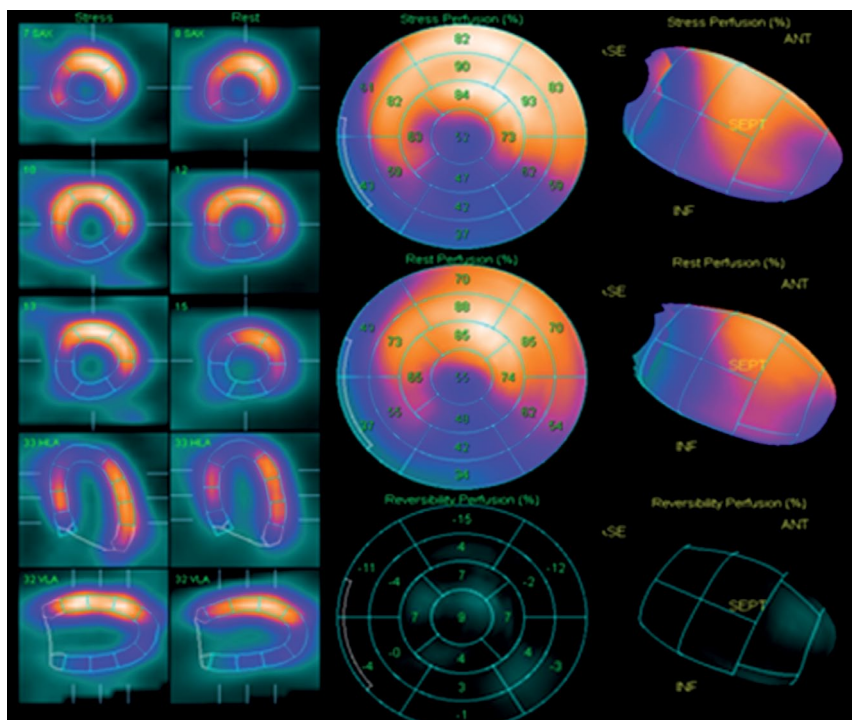


Рис. 6. Графическое представление результатов клинического обследования перфузии миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Изображения получены с использованием программного пакета QPS при обследовании пациента в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

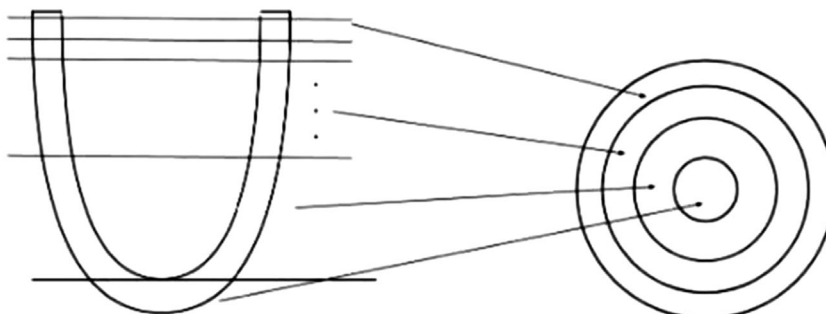


Рис. 7. Сечение модели левого желудочка по вертикальной длинной оси (VLA, слева) разбивается на слои короткой оси (SAX), и значения накопленной активности в каждом сечении проецируются на полярную диаграмму концентрическими кольцами так, что базальная часть левого желудочка соответствует внешнему кольцу, а апикальная — внутреннему (стрелками показано, куда на полярную карту проецируется каждый слой).

если брать значение накопления по максимальному значению в толще миокарда. Количество секторов, на которые разбивается каждый срез, рассчитывается автоматически и зависит от формы и размера ЛЖ. Значения накопленной активности в каждом сечении проецируются на полярную диаграмму концентрическими кольцами так, что базальная часть ЛЖ соответствует внешнему кольцу, а апикальная — внутреннему, как показано на рис. 7.

«ВИРТУАЛЬНЫЕ» исследования

Методология проведения компьютерных испытаний

В имитационном компьютерном моделировании рассчитывались все последовательные стадии исследования

перфузии миокарда методом ОЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ, от распределения введённого РФП в органах пациента до оценки перфузии по полярной карте. Вначале программа «Виртуальный пациент» рассчитывала распределения РФП с помощью анатомической модели ММТ. Моделирование процедуры сканирования виртуального пациента осуществлялось программой «Виртуальный томограф» с использованием метода Монте-Карло. Параметры сбора данных были приближены к клиническим и определялись на основе протокола Европейской ассоциации по ядерной медицине (EANM) [21]. Дуга движения гамма-камеры составляла 180 градусов от задней левой косой проекции до передней правой косой. Запись данных имитировалась

в пошаговом режиме с круговой орбитой. Число проекций ($n=32$) и время экспозиции на каждом ракурсе (15 с) соответствовало стандартному клиническому протоколу для Philips BrightView ХСТ. В результате моделирования методом Монте-Карло на каждом ракурсе фиксировалось примерно 100 000 импульсов (counts). Общее число зарегистрированных импульсов за время записи сырых данных составляло 4 000 000. По рассчитанным проекционным данным осуществлялась реконструкция изображения на основе стандартного алгоритма OSEM (8 subsets, 2 iterations). Затем с помощью программы «Полярная карта» 3D-изображение ЛЖ представлялось в виде срезов и полярной карты и рассчитывалась полуколичественная оценка перфузии миокарда. Точность метода ОЭКТ оценивалась путём сравнения полярной карты реконструированного изображения миокарда ЛЖ с эталонной полярной картой фантома — виртуального пациента с известным заданным распределением РФП.

Исследуемые проблемы

В имитационных компьютерных испытаниях исследовалась точность оценки перфузии миокарда в зависимости от подхода к нормализации полярной карты, а также учёта корректирующих факторов в алгоритме реконструкции.

Зависимость оценки перфузии миокарда от подхода к нормализации полярной карты

Оценка равномерности распределения РФП проводилась на основе картирования реконструированного изображения ЛЖ в виде стандартной полярной карты с 17 сегментами. При клинических исследованиях оцениваются такие показатели состояния перфузии миокарда ЛЖ, как Summed Rest Score (SRS), Summed Stress Score (SSS) и Summed Difference Score (SDS). При математическом моделировании предполагалось, что распределение РФП соответствует режиму Rest. В данной работе расчёт локальных относительных значений перфузии в процентном режиме (нормализация) и суммарной оценки SRS был выполнен с использованием следующих трёх подходов, которые описаны в литературе:

А. Оценка S_{max}

Этот подход распространён наиболее широко и лежит в основе расчёта полярных карт программами 4D-MSPEC

[2], ECTb [3] и QPS [4]. На полярной карте выбирается пиксель с максимальным значением активности, которому присваивается значение 100%. Остальным пикселям присваивается значение в процентах, соответствующее их отношению к максимальному значению. Затем определяются средние значения накопления (в процентах) для каждого сектора и их сумма, S_{max} , которая является аналогом показателя SRS.

В. Оценка S_{90}

Для минимизации влияния ложных «горячих точек» в руководстве пользователя программного пакета Cedar-Sinai AutoQUANT QPS/QGS v.7.2. рекомендуется нормализовать полярные карты таким образом, чтобы 90-й перцентиль равнялся 100%. Затем рассчитываются средние значения накопления (в процентах) для каждого сектора и их сумма, S_{90} .

С. Оценка S_{norm}

В недавней публикации (2019 г.) E.V. Garcia и соавт. [22] представлены рекомендации авторов коммерческих программ 4D-MSPEC [2], ECTb [3] и QPS [4] (2007 г.) для нормализации распределения полярной карты. Авторы предлагают использовать как 100% не максимальное значение интенсивности, а «интенсивность перфузии в наиболее нормальной области внутри ЛЖ». Все значения в пикселях выше и равные нормальной интенсивности приравниваются к 100%, остальные считаются по пропорции. Рассчитываются средние значения накопления для каждого сектора и их сумма, S_{norm} . В работе K Okuda и соавт. [18] также предлагается проводить нормализацию по усреднённому значению интенсивности в нормальной зоне миокарда. При этом под нормальной зоной предполагается считать кластер пикселей со значением интенсивности 80-го (± 10) перцентиль по полной выборке данных.

Для всех трёх подходов были рассчитаны средние значения накопления РФП в процентном режиме для каждого сектора полярной карты. Оценка перфузии проводилась в соответствии с пороговыми значениями, представленными в табл. 3, которые являются стандартным шаблоном. На основании полученных значений накопления в процентном отношении каждому сектору присваивается определённый балл, от 0 до 4, затем эти баллы суммируются. Таким образом, в результате получились суммарные оценки (аналоги SRS).

Таблица 3. Оценка перфузии миокарда левого желудочка

Тяжесть поражения	Баллы	Перфузия в сегменте (относительно максимума)
Норма	0	$\geq 70\%$
Начальное нарушение перфузии	1	50–69%
Умеренное нарушение перфузии	2	30–49%
Выраженное нарушение перфузии	3	10–29%
Отсутствие перфузии	4	<10%

Зависимость оценки перфузии миокарда от корректирующих факторов в алгоритме реконструкции изображений

В России и в мире существует большое количество действующих ОЭКТ установок без КТ-сопровождения. В имитационных компьютерных испытаниях был выполнен сравнительный анализ оценки перфузии миокарда при учёте и без учёта коррекции ослабления в алгоритме реконструкции. При реконструкции изображений с коррекцией ослабления (АС), величина P_{jk}^{att} в формуле (2) рассчитывалась индивидуально для каждого вокселя с ненулевой активностью с учётом карты ослабления. При компьютерном моделировании без учёта ослабления (non-АС), $P_{jk}^{att} = 1$. Для реконструированных изображений миокарда ЛЖ создавались полярные карты АС и non-АС, соответственно.

В руководстве EANM [21] говорится о том, что вопрос о включении в алгоритм реконструкции эффекта «расплывания» изображения точечного источника (Resolution Recovery, RR) требует тщательных фантомных исследований. В данной работе в имитационных компьютерных испытаниях был выполнен сравнительный анализ полярных карт, полученных в режимах реконструкции с учётом расплывания изображения (RR) и без него (non-RR).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты исследования

В имитационных компьютерных испытаниях участвовали два виртуальных пациента: со здоровым сердцем и с ишемическим поражением в переднебоковой зоне миокарда ЛЖ. Для этих случаев программой «Виртуальный пациент» задавались соответствующие карты накопления ^{99m}Tc -МИБИ, или карты активности, на основе модели ММТ.

В первом случае в качестве виртуального пациента использовался фантом ММТ с равномерным распределением активности ^{99m}Tc -МИБИ в миокарде ЛЖ. Эталонная полярная карта для этого фантома представлена на рис. 8. Она однородна и не зависит от подхода к нормализации. В каждом секторе относительные значения накопления

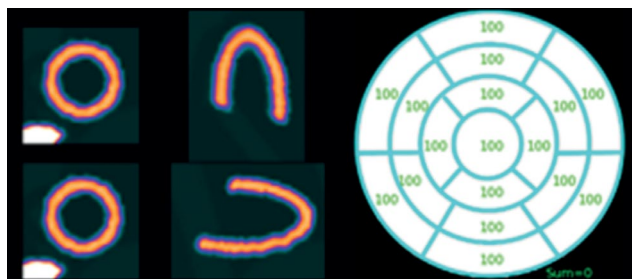


Рис. 8. Эталонная полярная карта перфузии миокарда левого желудочка виртуального пациента со здоровым миокардом (норма). Значения показателя SRS (Summed Rest Score): $S_{\max}^{ref} = S_{90}^{ref} = S_{\text{norm}}^{ref} = 0$.

РФП соответствуют 100%, эталонная оценка перфузии SRS (S^{ref}) равна 0.

Во втором случае исследуется виртуальный пациент с ишемическим поражением миокарда ЛЖ. В карту накопления ^{99m}Tc -МИБИ математического фантома ММТ был добавлен дефект в переднебоковой области ЛЖ в виде очага со сниженным значением накопления РФП. Эталонные полярные карты, построенные на основе вышеописанных подходов к нормализации (А, В и С), представлены на рис. 12. Эталонные оценки перфузии SRS для этих карт отличаются, но это отличие минимально:

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

Общая схема компьютерных испытаний была следующей. После имитационного сканирования виртуальных пациентов выполнялась реконструкция изображений алгоритмом OSEM с учётом и без учёта корректирующих факторов. На реконструированных изображениях осуществлялась сегментация ЛЖ и создавались 3 вида полярных карт, нормализованных в соответствии с подходами А, В и С.

Основные результаты исследования

Случай 1: виртуальный пациент со здоровым миокардом левого желудочка

Эталонная полярная карта для этого случая представлена на рис. 8, эталонная оценка SRS: $S^{ref}=0$. На рис. 9 представлены полярные карты, полученные при реконструкции с учётом ослабления и восстановления разрешения (АС/RR). Полярные карты нормализованы в соответствии с подходами А, В и С. Распределение активности уже не выглядит однородным из-за погрешностей реконструкции. Наблюдается визуально заметное снижение активности в апикальной области на всех трёх картах. Этот артефакт, известный как ложный апикальный дефект, часто появляется на клинических АС-изображениях. Оценки перфузии SRS, рассчитанные по разным методам нормализации, дают следующие значения: $S_{\max}=10$, $S_{90}=1$, $S_{\text{norm}}=3$. При этом оценки S_{90} и S_{norm} лежат в пределах нормы, а значение S_{\max} завышено и даёт неверную оценку состояния перфузии. Завышение оценки при расчёте S_{\max} соответствует также и клиническому опыту. В установленном на клинические системы ОЭКТ программном обеспечении используется нормализация полярной карты по пикселю с максимальной интенсивностью и, как отмечается в работе А.А. Аншелес [1], «одна из проблем АС-изображений заключается в том, что на них по непонятным причинам суммы баллов (SSS, SRS) могут быть значительно завышены».

На рис. 10 представлены полярные карты, полученные при реконструкции изображения алгоритмом OSEM без учёта ослабления, но с учётом восстановления разрешения (non-АС/RR). На изображениях виден артефакт в виде снижения активности в нижней части полярной карты. Этот артефакт типичен для клинических изображений

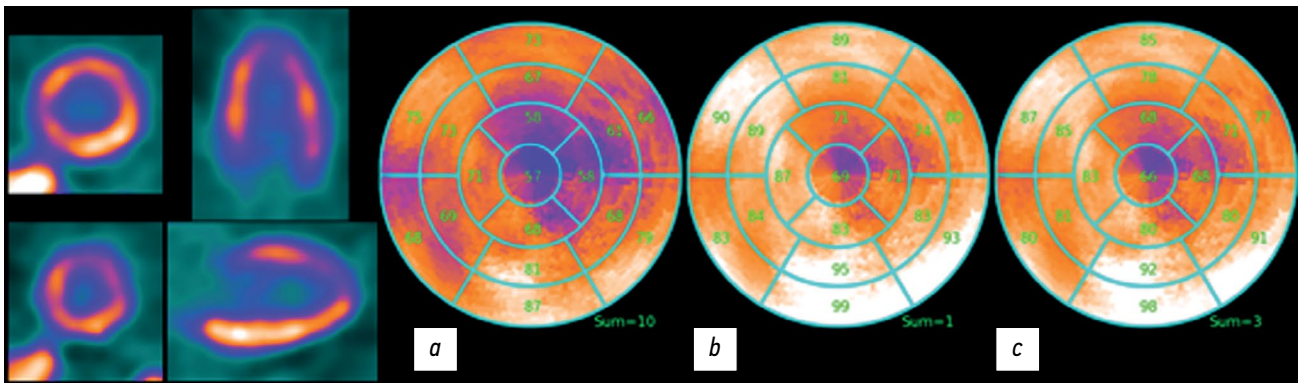


Рис. 9. AC/RR. Полярная карта реконструированного изображения перфузии миокарда левого желудочка. Реконструкция проведена с коррекцией ослабления (attenuation correction, AC) и восстановлением разрешения (resolution recovery, RR). Значения показателя Summed Rest Score (SRS) для трёх методик расчёта полярной карты: *a* — $S_{\max}=10$; *b* — $S_{90}=1$; *c* — $S_{\text{norm}}=3$.

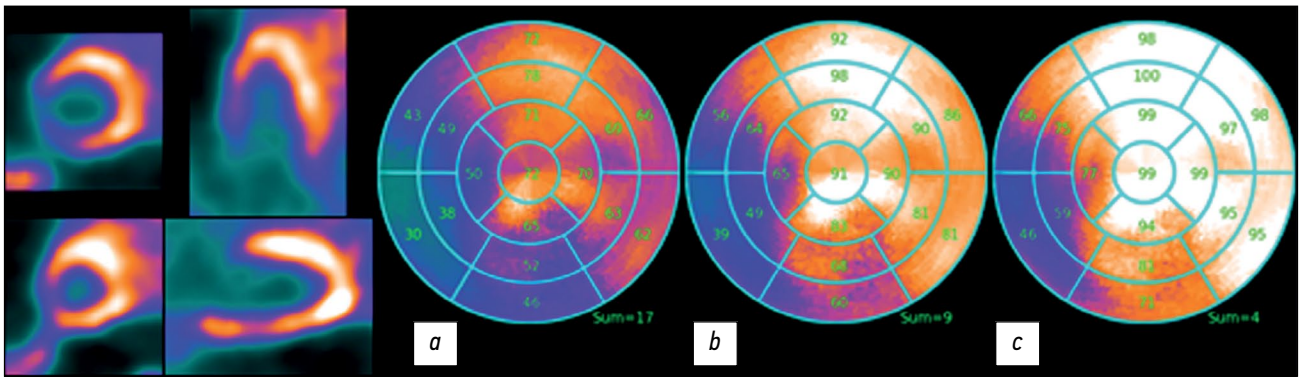


Рис. 10. non-AC/RR. Полярная карта реконструированного левого желудочка. Реконструкция проведена без коррекции ослабления (non-AC), но с восстановлением разрешения (RR). Значения показателя Summed Rest Score (SRS): *a* — $S_{\max}=17$; *b* — $S_{90}=9$; *c* — $S_{\text{norm}}=4$.

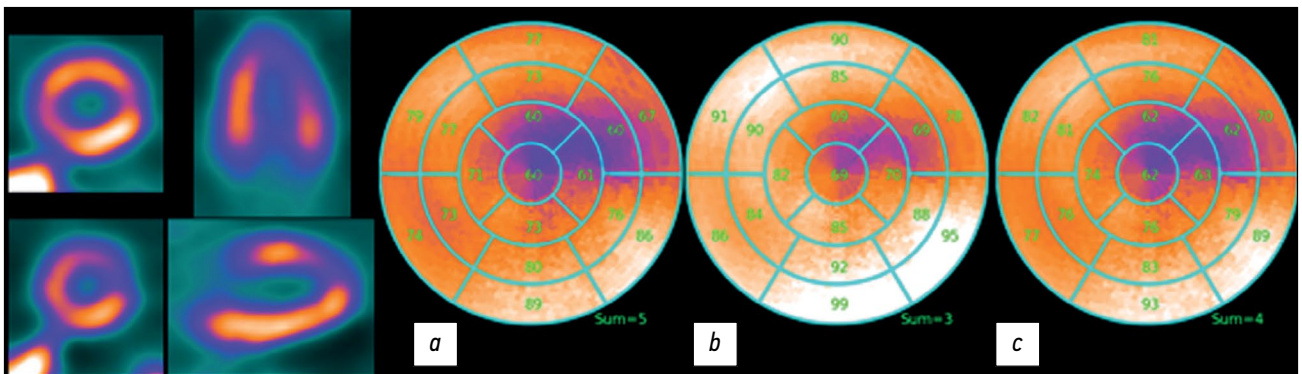


Рис. 11. AC/non-RR. Полярная карта реконструированного изображения перфузии миокарда левого желудочка. Реконструкция проведена с коррекцией ослабления (AC), но без учёта восстановления разрешения (non-RR). Оценки Summed Rest Score (SRS): *a* — $S_{\max}=9$; *b* — $S_{90}=3$; *c* — $S_{\text{norm}}=4$.

в режиме non-AC. Нужно отметить, что при этом ложный апикальный дефект исчез, как это обычно наблюдается в клинической практике на non-AC изображениях. Оценки перфузии SRS дают следующие суммарные значения: $S_{\max}=17$, $S_{90}=9$, $S_{\text{norm}}=4$. Это значительно выше по сравнению с эталонным значением ($S^{\text{ref}}=0$). Очевидно, что для non-AC изображений нужен другой шаблон, полученный в том же режиме.

На рис. 11 представлены полярные карты, полученные при реконструкции изображения алгоритмом OSEM

с учётом ослабления, но без учёта восстановления разрешения (AC/non-RR). Оценки перфузии SRS дают следующие суммарные значения: $S_{\max}=9$, $S_{90}=3$, $S_{\text{norm}}=4$. Изображения AC/RR на рис. 9 и AC/non-RR на рис. 11 выглядят похожими, однако оценки SRS в режиме AC/RR точнее.

Случай 2: виртуальный пациент с ишемическим поражением миокарда левого желудочка

Эталонная полярная карта для этого случая представлена на рис. 12, эталонные оценки SRS для трёх подходов

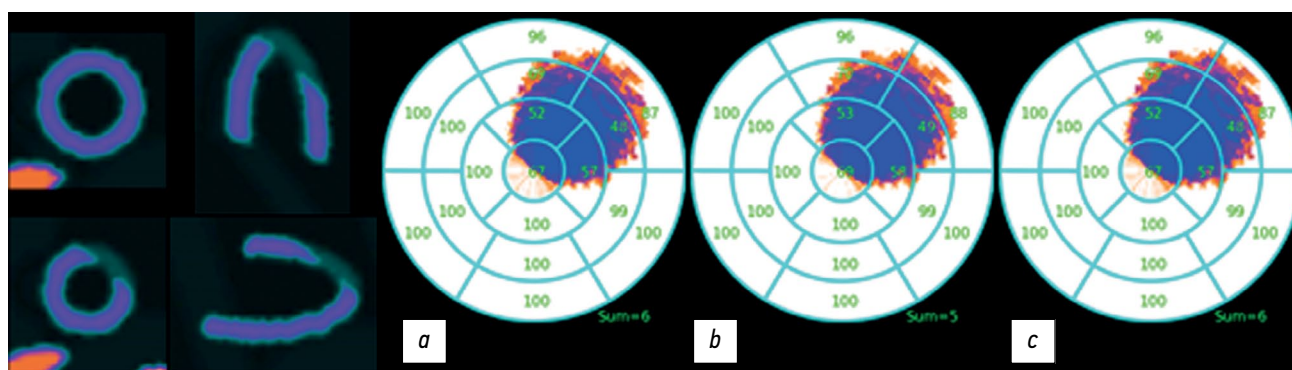


Рис. 12. Эталонные полярные карты перфузии левого желудочка с ишемическим поражением. Значения показателя Summed Rest Score (SRS): *a* — $S_{\max}=6$; *b* — $S_{90}=5$; *c* — $S_{\text{norm}}=6$.

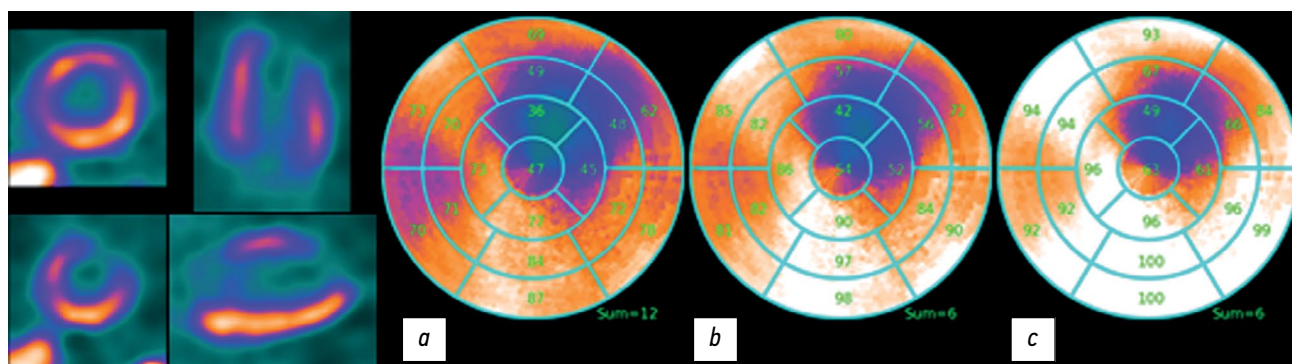


Рис. 13. AC/RR. Полярные карты реконструированного изображения перфузии миокарда левого желудочка. Реконструкция проведена с коррекцией поглощения (AC) и с учётом восстановления разрешения (RR). Оценки показателя Summed Rest Score (SRS): *a* — $S_{\max}=12$; *b* — $S_{90}=6$; *c* — $S_{\text{norm}}=6$.

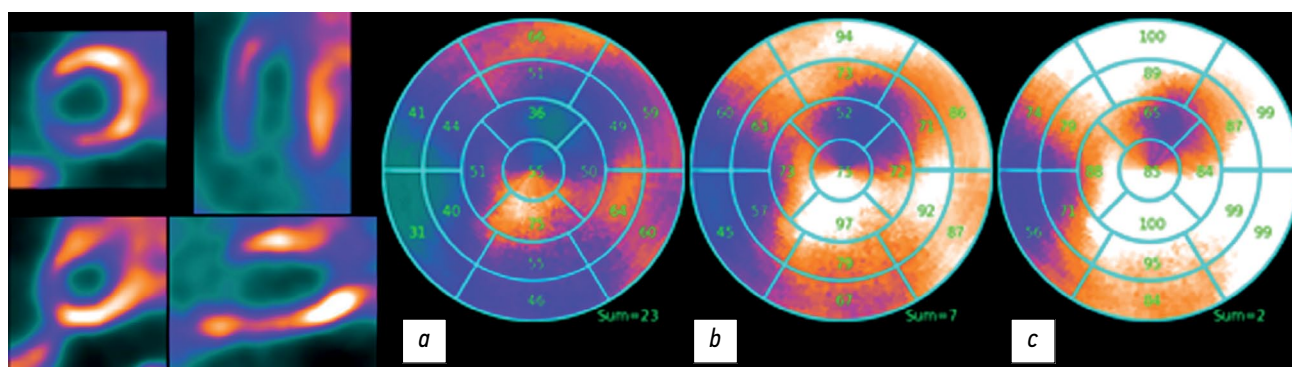


Рис. 14. non-AC/RR. Полярная карта реконструированного изображения перфузии левого желудочка. Реконструкция проведена без коррекции ослабления (non-AC), но с учётом восстановления разрешения (RR). Оценки показателя Summed Rest Score (SRS): *a* — $S_{\max}=23$; *b* — $S_{90}=7$; *c* — $S_{\text{norm}}=2$.

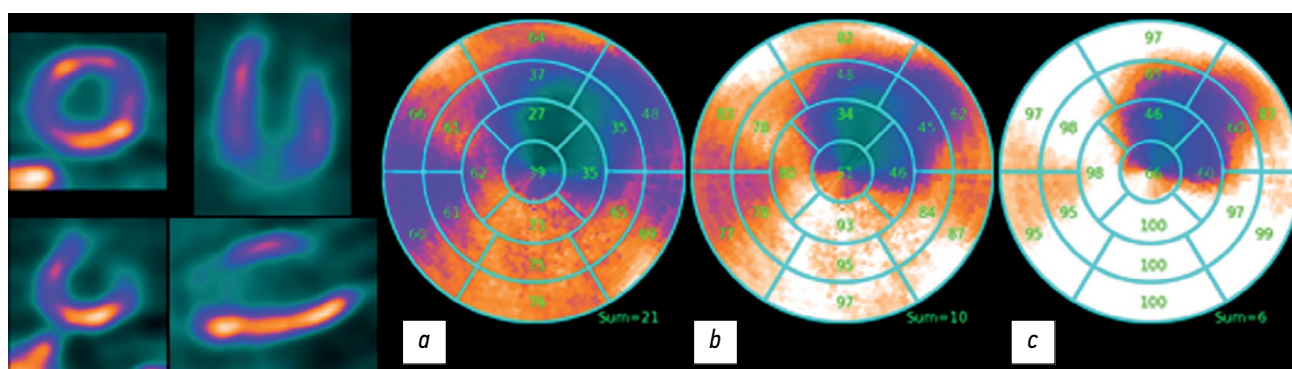


Рис. 15. AC/non-RR. Полярная карта реконструированного левого желудочка. Реконструкция проведена с коррекцией ослабления, но без учёта восстановления разрешения. Оценки показателя Summed Rest Score (SRS): *a* — $S_{\max}=21$; *b* — $S_{90}=10$; *c* — $S_{\text{norm}}=6$.

к нормализации полярной карты отличаются совсем немного и составляют $S_{\max}^{\text{ref}} = 6$; $S_{90}^{\text{ref}} = 5$; $S_{\text{norm}}^{\text{ref}} = 6$. Полярные карты, рассчитанные для реконструированных в режиме AC/RR изображений виртуального пациента с ишемическим поражением, представлены на рис. 13. Оценки SRS: $S_{\max} = 12$, $S_{90} = 6$, $S_{\text{norm}} = 6$.

Реконструированный дефект на рис. 13 для всех трёх вариантов нормализации полярной карты на AC/RR изображении соответствует изображению на эталонной полярной карте на рис. 12, однако появился артефакт со стороны правого желудочка, который выглядит как зеркальное отражение истинного дефекта.

На рис. 14 представлены полярные карты, полученные при реконструкции в режиме pop-AC/RR. Видно, что размеры дефекта меньше по сравнению с эталонной полярной картой на рис. 12. Проявляется ложный дефект в правой нижней части, при этом апикальный дефект отсутствует.

На рис. 15 представлены полярные карты, полученные при реконструкции в режиме AC/pop-RR — с коррекцией ослабления, но без учёта восстановления разрешения. Границы дефекта примерно соответствуют границам дефекта на AC/RR. Оценки SRS для разных методик построения полярных карт дают следующие суммарные значения: $S_{\max} = 21$, $S_{90} = 10$, $S_{\text{norm}} = 6$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты виртуальных испытаний показали полное соответствие клиническим данным. На полярных картах реконструированных изображений ЛЖ виртуальных пациентов были получены те же ошибки (артефакты), которые наблюдаются на клинических изображениях реальных пациентов. Эти результаты подтверждают, что развитый программный комплекс «Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОЭКТ/КТ в ядерной кардиологии» пригоден для исследования проблем ядерной кардиологии. Оценки перфузии и ишемического очага, наиболее приближенные к точным значениям, были получены при реконструкции в режиме AC/RR и нормализации полярной карты по усреднённому значению активности в нормальной зоне миокарда.

Обсуждение основного результата исследования

Визуализация изображения перфузии миокарда ЛЖ методом ОЭКТ/КТ является результатом решения обратной некорректной задачи реконструкции изображений по пуассоновским данным. Теория решения некорректных задач по стохастическим данным относится к молодой области математики и находится в стадии разработки, поэтому сложные современные алгоритмы реконструкции «не могут творить чудес» [21], а получаемые решения подвержены ошибкам (артефактам).

В имитационном математическом моделировании, приближенном к клиническим условиям, были получены такие же артефакты, которые наблюдаются на клинических изображениях.

При реконструкции алгоритмом OSEM в режиме AC на всех полярных картах наблюдается ложный апикальный дефект, который хорошо известен в клинической практике. Согласно А.А. Аншелес [1], этот артефакт реализуется при реконструкции с AC-коррекцией примерно в 50% клинических случаев и редко рассматривается как достоверный дефект. На практике дифференциальная диагностика между ложным апикальным дефектом и небольшим очаговым повреждением в апикальной зоне может вызывать затруднения. В наших имитационных исследованиях виртуального пациента с ишемическим поражением миокарда очаг поражения частично налагался на зону ложного апикального дефекта (рис. 13), что привело к завышению оценки тяжести дефекта.

На изображениях, полученных в режиме pop-AC (рис. 10 и рис. 14), наблюдается артефакт в виде снижения интенсивности в нижней части полярной карты. При этом ложный апикальный дефект исчезает. Такое поведение типично для клинических полярных карт, полученных в режиме pop-AC. Сравнительный визуальный анализ полярных карт, полученных в имитационном математическом моделировании случая с ишемическим поражением миокарда ЛЖ, показывает, что размер поражения, наиболее приближенный к эталонному, наблюдается в режиме AC/RR. При реконструкции в режиме pop-AC/RR размер поражения заметно уменьшен, что соответствует клиническим наблюдениям. В работе А.А. Аншелес [23] отмечалось, что «при AC-исследованиях значения SRS и площади преходящей ишемии достоверно больше, чем при pop-AC-исследованиях».

Преимуществом метода имитационного моделирования является возможность сравнения полуколичественных оценок по каждому сектору полярных карт, а также суммарных параметров SRS реконструированного изображения с шаблоном — полярной картой фантома. Сравнительный анализ показал, что в наших численных экспериментах нижняя стенка ЛЖ демонстрирует ошибочные повышенные значения активности, что может быть связано с влиянием печени (здесь имеется в виду скрытый от врача эффект, связанный с рассеянием гамма-квантов, испущенных из печени и рассеянных на нижней стенке ЛЖ. Часть этих рассеянных фотонов попадает в детектор как раз на изображение ЛЖ и может внести ошибку).

Нормализация по максимальному пикселю в этом случае приводит к появлению областей с гипоперфузией и увеличением суммарной оценки SRS по сравнению с эталонной полярной картой. Подход к нормализации полярной карты по максимальному пикселю во всех случаях давал завышенные оценки SRS. Наилучшие оценки были

получены при нормализации по усреднённому значению активности в нормальной зоне. Этот результат соответствует новым рекомендациям, опубликованным авторами стандартных коммерческих пакетов построения полярной карты [22].

Артефакты, возникающие из-за ограничений в алгоритмах реконструкции, присутствуют и на изображениях здоровых пациентов. Именно поэтому на современных ОЭКТ/КТ вместе с относительными оценками по полярной карте реконструированного ЛЖ используются также относительные оценки в сравнении с базами норм, что позволяет выделять именно дефекты перфузии. Результаты данных исследований показывают, что следует больше доверять сравнительным относительным оценкам, чем относительным оценкам по полярной карте реконструированного ЛЖ. Однако у такого подхода есть сильное ограничение: необходимо, чтобы все условия получения клинических изображений были идентичны с условиями создания базы норм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в данной работе результаты убедительно продемонстрировали, что метод компьютерного имитационного моделирования является практическим инструментом в помощь клиническим методам для понимания ограничений, неопределённостей и ошибок при исследовании перфузии миокарда. 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 ОЭКТ/КТ в ядерной кардиологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.В. Денисова — разработка концепции и планирование научной работы, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи, разработка программ «Виртуальный пациент» и «Алгоритмы реконструкции»; М.А. Гурко — разработка программы «Виртуальный томограф», написание и редактирование рукописи; И.П. Колинко — разработка программы «Полярная карта»; А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко — клинические данные, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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.

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., Ficaro 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. Ficaro 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. Behlouli 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, Ficaro 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

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

Список аббревиатур

^{123}I -ВМIPP — меченная йодом-123 фенил-метил-пентадекановая кислота
 ^{123}I -MIBG — ^{123}I -метайодбензилгуанидин
 $^{99\text{mTc}}$ -MIBI — меченный технецием метокси-изобутил-изонитрил
 ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
 ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ЛЖ — левый желудочек
 МД — митохондриальная дисфункция
 ОИМ — острый инфаркт миокарда

ОКС — острый коронарный синдром
 ОП — обратное перераспределение
 ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда
 РФП — радиофармпрепарат
 СВ — скорость вымывания
 СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности в мире [1]. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний острый и хронический коронарный синдромы, а также хроническая сердечная недостаточность (ХСН) могут быть выделены в качестве основных причин утраты трудоспособности населения.

В патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) основную роль играет атеросклероз коронарных артерий, прогрессирующее сужение просвета артерий и развитие ишемии миокарда.

Патогенез ХСН более сложный, он во многом определяется её этиологией. Манифестация чаще всего происходит за счёт снижения сократимости левого желудочка (ЛЖ).

В патогенезе обоих заболеваний играет роль функциональное состояние митохондрий. Митохондрии — ключевые органеллы, от функционирования которых зависит энергетический метаболизм клеток и поддержание общего гомеостаза. Для поддержания сократительной активности сердца человека требуется постоянный приток энергии. Митохондрии миокарда выполняют сложнейшую задачу по производству порядка 30 кг/сут. аденозинтрифосфата для поддержания функции сердца как насоса [2]. Для удовлетворения этой потребности необходимо, чтобы:

- была обеспечена непрерывная доставка субстрата к митохондриям;
- митохондрии обладали достаточной окислительной способностью;
- клетка имела эффективную систему переноса аденозинтрифосфата от митохондрий к местам утилизации [3].

Трансмембранный потенциал — один из основных параметров, отражающих функции митохондрий [4]. В нормальных условиях митохондрии имеют наибольший (по модулю) среди других внутриклеточных органелл отрицательный заряд, и являются местом локализации заряженных липофильных молекул, которые проникают в клетку через сарколемму. Задержка в клетке таких

веществ пропорциональна трансмембранному потенциалу митохондрий. Соответственно, снижение трансмембранного потенциала сопровождается снижением накопления таких веществ. Существует достаточно большой спектр диагностических препаратов для оценки функций митохондрий *in vitro* — в первую очередь, разнообразных красителей — однако число диагностических агентов для изучения митохондрий *in vivo* ограничено.

Поиск новых инструментов функциональной оценки митохондрий представляется актуальным вопросом современной кардиологии и лучевой диагностики. Липофильный моновалентный катионный агент метокси-изобутил-изонитрил, меченный технецием (также известный как технеций ($^{99\text{mTc}}$) сестамиби, или $^{99\text{mTc}}$ -MIBI) — широко распространённый диагностический агент для визуализации миокардиальной перфузии. В отличие от других диагностических средств, применяющихся *in vivo*, данный препарат накапливается в митохондриях кардиомиоцитов согласно их мембранному электрическому потенциалу [5]. Снижение митохондриальной функции в кардиомиоцитах приводит к снижению потенциала внутреннего матрикса митохондрий, что сопровождается ускоренным клиренсом радиофармпрепарата (РФП). Таким образом, феномен ускоренного вымывания $^{99\text{mTc}}$ -MIBI отражает функциональные нарушения в митохондриях. Помимо $^{99\text{mTc}}$ -MIBI, существует аналогичный по механизму накопления индикатор технеция тетрофосмин — $^{99\text{mTc}}$ -TF.

На рис. 1 схематично изображён механизм накопления различных диагностических агентов в миокарде.

При этом в русскоязычном сегменте литературы отсутствуют обзоры, касающиеся использования перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ) с $^{99\text{mTc}}$ -MIBI для выявления и характеристики дисфункции (повреждения) митохондрий.

ЦЕЛЬ

Систематизация данных фундаментальных (экспериментальных) и клинических исследований в области

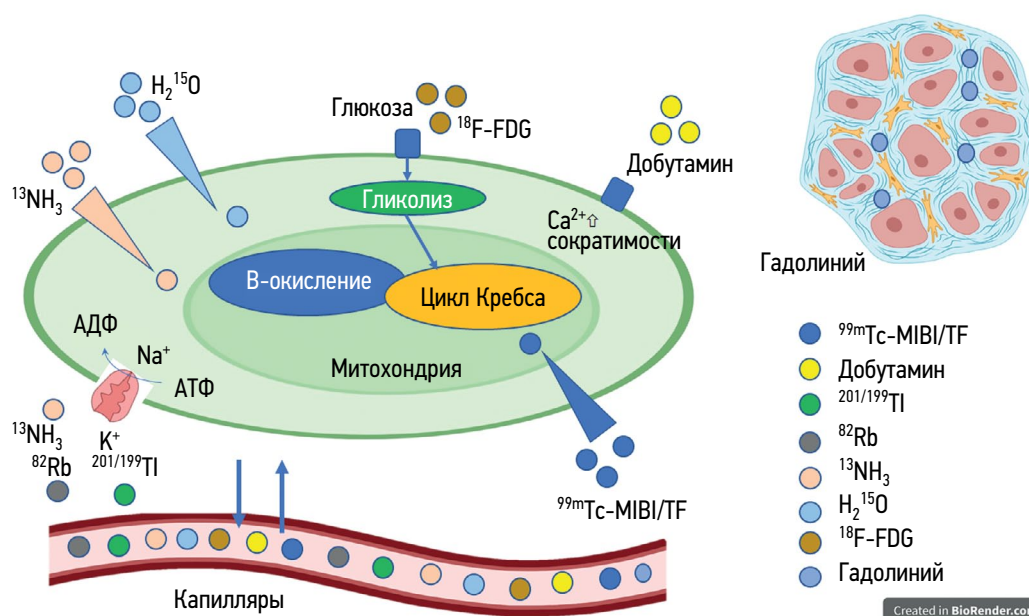


Рис. 1. Схематическое представление механизма накопления в клетке и межклеточном пространстве различных диагностических агентов. $^{201/199}\text{Tl}$ — Таллий-201 или Таллий-199, его аккумуляция определяется целостностью мембраны и нормальной работой Na^+/K^+ помпы; ^{82}Rb — Рубидий-82, его аккумуляция также происходит за счёт Na^+/K^+ помпы; трейсеры на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ –MIBI/TF — липофильные катионы, свободно проникающие через мембрану митохондрии, где удерживаются за счёт трансмембранного потенциала; добутамин стимулирует β_1 и β_2 адренорецепторы, что приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и усилению инотропной функции сердца; ^{18}F -FDG — фтордезоксиглюкоза — накапливается в клетке за счёт работы белка переносчика глюкозы; накопление $^{13}\text{NH}_3$ — аммония — происходит за счёт пассивной диффузии и активного переноса Na^+/K^+ помпы; H_2^{15}O — меченная Кислородом-15 вода — свободно диффундирует в клетку, формируя равновесие между вне- и внутриклеточным пулом; гадолиний является внеклеточным диагностическим агентом, который задерживается в межклеточном пространстве.

изучения и оценки митохондриальной дисфункции (МД) по данным ПСМ, проведение метаанализа клинических исследований в данной области.

МЕТОДЫ ЛИТЕРАТУРНОГО ПОИСКА

Обзор выполняли в соответствии с протоколом PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [6].

Для анализа имеющихся на сегодняшний день данных о МД сердца был проведён системный поиск публикаций в базах банных (Pubmed, Scopus, Google Scholar и eLibrary), используя следующие ключевые слова, их комбинации и англоязычные аналоги: митохондриальная дисфункция, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тетрофосмин, перфузионная сцинтиграфия миокарда, обратное перераспределение, скорость вымывания.

Поиск проводился до середины 2023 года и включал все исследования, опубликованные до этой даты. В дальнейший анализ были включены работы, в которых для оценки МД при различной кардиологической патологии был использован метод ПСМ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF. Из них были исключены публикации, где МД упоминается в списке литературы; работы, опубликованные на языке отличном от английского и русского; работы, посвящённые оценке вымывания $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

(или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тетрофосмин) при онкологической и прочих патологиях, не связанных с заболеваниями сердца. На основании данных критериев было отобрано 40 статей. Из них 13 — экспериментальные; 24 — оригинальные клинические работы; 2 — клинические случаи; 1 обзор. Метаанализ был выполнен для исследований с дизайном «случай–контроль» в программе Jamovi v. 2.4.2 (The jamovi project, Австралия) с использованием модуля расширения MAJOR v. 1.2.1. При выполнении метаанализа для расчёта средней оценки разницы была использована модель случайных эффектов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI предназначен для неинвазивной визуализации миокардиальной перфузии. В настоящее время данный РФП является наиболее используемым диагностическим агентом для выполнения ПСМ как в России, так и во всём мире [7, 8]. Индикатор проникает в клетку через сарколемму кардиомиоцита путём пассивной диффузии и аккумулируется в отрицательно заряженных митохондриях пропорционально трансмембранному градиенту [9]. В экспериментальном исследовании на культуре сердечных клеток кур при помощи электронной микроскопии и рентгеноспектрального микроанализа

было доказано, что порядка 90% препарата связывается с митохондриями в виде энергетически-зависимого свободного катионного комплекса [10].

Экспериментальное исследование, в котором на клеточную культуру кардиомиоцитов воздействовали различными ингибиторами потенциалов митохондриальных и плазматических мембран, показало, что препарат концентрируется преимущественно в митохондриях и не накапливается в цитоплазме, поскольку митохондриальная мембрана имеет значительно больший электрический потенциал [9]. Дальнейшее удержание индикатора обусловлено мембранным потенциалом, что доказано в эксперименте с искусственным разобщителем дыхательной цепи карбонилцианид-*m*-хлор-фенилгидразоном, в присутствии которого концентрация ^{99m}Tc -MIBI быстро снижается.

В эксперименте Р. Crane и соавт. на субклеточной фракции митохондрий *in vitro* показано, что при увеличении концентрации ионов кальция происходит ускоренное вымывание ^{99m}Tc -MIBI из митохондрий [11]. Таким образом, в рамках модели ишемии, когда происходит перегрузка ионами кальция ишемизированных кардиомиоцитов, вымывание ^{99m}Tc -MIBI является признаком повреждения митохондрий. В работе К. Fukushima и соавт. [12] в рамках модели ишемия–реперфузия на изолированных сердцах крыс было показано, что вымывание ^{99m}Tc -MIBI повышается при средней и ещё более выражено при тяжёлой ишемии.

Таким образом, феномен ускоренного клиренса ^{99m}Tc -MIBI из миокарда связан с нарушением функции митохондрий и наблюдается при повреждении кардиомиоцитов

МЕТОДИКА *IN VIVO* ОЦЕНКИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПО ДАННЫМ ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА

Для *in vivo* выявления МД используют метод ранней и поздней (отсроченной) планарной или томографической записи перфузионного исследования. Ранее исследование записывают в интервале от 30 мин [13] до 1 ч [14] после инъекции РФП, а отсроченное — в течение 3–4 ч [15]. Обычно исследования выполняют в состоянии покоя. Вводимая доза РФП не отличается от таковой при выполнении стандартной ПСМ и составляет 370–470 МБк [16]. Визуальным паттерном МД является дефект накопления индикатора, который возникает (или усиливается) на отсроченном скане при проведении перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда — происходит так называемое обратное перераспределение (*reverse redistribution*, ОР) РФП (рис. 2). Для этого используется общепринятая методика определения размера дефекта перфузии [17].

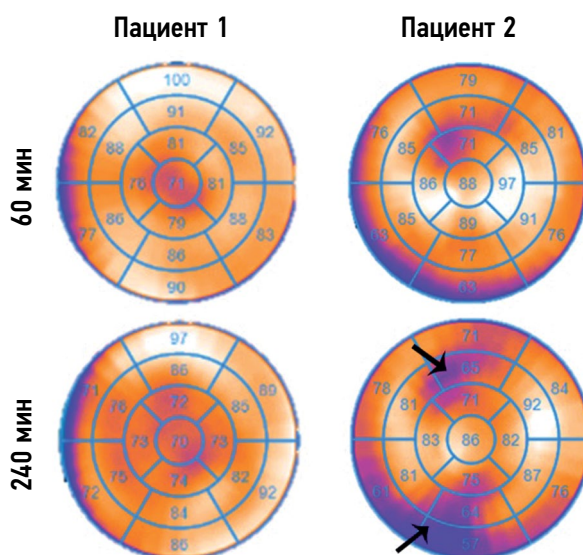


Рис. 2. Пример отсутствия и наличия обратного перераспределения ^{99m}Tc -MIBI. Пациент 1: женщина, 56 лет, ИБС (стенокардия напряжения второго функционального класса) на фоне необструктивного коронарного атеросклероза; ХСН второго функционального класса по шкале New York Heart Association; фракция выброса ЛЖ — 64%; конечный систолический объём — 42 мл; конечный диастолический объём — 117 мл. На отсроченном скане (240 мин) дефектов перфузии не определяется. Пациент 2: мужчина, 58 лет; ИБС (стенокардия напряжения второго функционального класса), стеноз передней нисходящей артерии — 75%, правой коронарной артерии — 70%; ХСН второго функционального класса по шкале New York Heart Association; фракция выброса ЛЖ — 65%; конечный систолический объём — 39 мл; конечный диастолический объём — 112 мл. На отсроченном скане (240 мин) визуализируются дефекты перфузии (отмечены стрелками), которых не было выявлено на раннем (60 мин) исследовании. Изображения получены в Научно-исследовательском институте кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра.

Вторым параметром, на котором строится оценка МД, является отношение сердце–средостение [*heart-to-mediastinum ratio*, НМ], для определения которого используют усреднённый счёт импульсов в зоне интереса (соответственно, сердца и средостения) с планарной сцинтиграммы в передней проекции.

Кроме того, рассчитывают глобальный клиренс или скорость вымывания (СВ) ^{99m}Tc -MIBI как соотношение накопления радиотрейсера в области сердца на ранних и отсроченных планарных сцинтиграммах. В ряде работ используют счёт импульсов в зоне сердца за вычетом счёта импульсов в области средостения [14]. Некоторые исследователи при вычислении СВ также делают поправку на период полураспада ^{99m}Tc (6,04 ч). В единичных исследованиях выполнен анализ СВ ^{99m}Tc -MIBI по регионам ЛЖ [18].

Нормальные значения данных показателей у лиц 50±13 лет составляют:

- СВ — 11±5%;
- ранний НМ — 3,5±0,3;
- отсроченный НМ — 3,1±0,3 [14, 19].

Патологическим паттерном, по аналогии с исследованием с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (¹²³I-MIBG, индикатор состояния симпатической активности сердца), является ускоренное вымывание ⁹⁹mTc-MIBI из миокарда.

Основные клинические исследования в области изучения митохондриального повреждения на основе данных ПСМ с ⁹⁹mTc-MIBI представлены в табл. 1.

ОЦЕНКА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Острый коронарный синдром

Феномены ОП и ускоренного вымывания ⁹⁹mTc-MIBI наблюдаются у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В исследовании Y. Takeishi и соавт. [20] количественно оценивали региональную динамику распределения ⁹⁹mTc-MIBI у пациентов с ОКС через 7 дней после успешно выполненной первичной ангиопластики. В зонах симптом-связанной артерии у 68% пациентов наблюдался ускоренный клиренс РФП, у остальных — стабильные дефекты перфузии. При коронароангиографическом исследовании спустя месяц после ОКС в зонах ускоренного клиренса в 100% случаев наблюдалась проходимость симптом-связанной артерии, а патологическая подвижность стенки миокарда была менее выражена, чем у пациентов со стабильными дефектами (−2,6±0,4 и −3,4±0,6 соответственно, $p < 0,01$). Авторы делают вывод, что феномен ускоренного вымывания является маркером пост-ишемического стэннинга миокарда, а следовательно — позитивным прогностическим признаком восстановления сократительной функции миокарда в течение месяца после реперфузии.

Целью научной группы S. Fujiwara и соавт. [21] было выявление жизнеспособного миокарда у пациентов с ОКС посредством выявления зон ОП и ускоренного регионарного вымывания ⁹⁹mTc-MIBI. Авторы исследовали функциональные характеристики сегментов миокарда с ОП ⁹⁹mTc-MIBI у 30 пациентов после чрескожного коронарного вмешательства по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ). Результаты ОФЭКТ ПСМ были сопоставлены с данным стресс-эхокардиографии с низкими дозами добутамина: 5–10 мг/(кг×мин). В данной выборке из 250 анализируемых сегментов миокарда 41% относились к бассейну инфаркт-связанной артерии, из которых только 22% продемонстрировали феномен ускоренного вымывания РФП. Значимо чаще ускоренное вымывание наблюдалось в сегментах, относящихся к бассейну инфаркт-связанной артерии. По данных

стресс-эхокардиографии практически все сегменты с ОП (96%) и только 70% без ОП имели нарушение сократимости в состоянии покоя. Инфузия добутамина приводила к улучшению сократимости 83% изначально дисфункциональных сегментов с ОП и 54% сегментов без ОП. Эти находки свидетельствуют о том, что феномен ускоренного клиренса ⁹⁹mTc-MIBI ассоциирован с обратимостью функциональных нарушений сократимости миокарда. Ранняя и отсроченная ОФЭКТ миокарда с ⁹⁹mTc-MIBI может быть использована для получения клинически ценной информации о жизнеспособности кардиомиоцитов после ОИМ.

Ускоренный клиренс ⁹⁹mTc-MIBI наблюдался также у пациентов с вазоспастической формой стенокардии [22]. В исследовании S. Ono и соавт. 39 пациентам с вазоспастической стенокардией, которая была доказана тестом с эргометрином (эргоновином), выполняли ОФЭКТ миокарда с ⁹⁹mTc-MIBI в покое по протоколу «раннее-отсроченное исследование». В результате в 32 случаях (82%) наблюдалось снижение накопления или только на отсроченном, или на раннем и отсроченном изображении. Кроме того, из всех эргометрин-индуцированных вазоспастических областей, 23 области (72%) показали снижение накопления на отсроченных изображениях. Скорость вымывания индикатора в области пониженной аккумуляции была значительно выше, чем в нормальной, что, в свою очередь, указывало на снижение способности митохондриальной мембраны удерживать MIBI. По мнению исследователей, это означает, что отсроченное ОФЭКТ-изображение с ⁹⁹mTc-MIBI в покое — полезный инструмент при диагностике коронарной вазоспастической стенокардии.

В 2022 году Y. Chen и соавт. [23] представили клинический случай, в котором ускоренный клиренс ⁹⁹mTc-MIBI (до 31%) наблюдался в бассейне передней нисходящей артерии, где по данным инвазивной ангиографии был выявлен спазм. Важно отметить, что в отличие от других работ, в данном случае вымывание оценивали при помощи технологии динамической ОФЭКТ (на гамма-камере с детекторами на основе кадмий-цинк-теллурида) на временном интервале от момента инъекции РФП до 7-ой минуты. Резерв миокардиального кровотока в бассейне передней нисходящей артерии был снижен до 1,26.

T. Kato и соавт. [24] на основе обследования 165 пациентов с ОКС, используя анализ total perfusion deficit (TPD), установили ассоциацию ОП ⁹⁹mTc-MIBI с показателями сердечно-лёгочного нагрузочного теста. Так, у пациентов с разницей TPD ≥4 анаэробный порог, по данным эргоспирометрии, был значимо снижен, по сравнению с пациентами без феномена ОП. Кроме того, разность между TPD на ранних и отсроченных изображениях и наличие сахарного диабета оказались независимыми предикторами восстановления толерантности к физической нагрузке в периоде наблюдения 3 мес.

Таблица 1. Основные клинические исследования в области изучения митохондриального повреждения по данным перфузионной скинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -MIBI

1	2	3	4	5	6	7	8
Авторы	Основная патология	Число пациентов	Фракция выброса ЛЖ (%)	Время раннего и отсроченного сканирования	Формула для расчёта скорости вымывания	Значение скорости вымывания (%)	Основной вывод
S. Fujiwara и соавт., 2001 [21]	ОКС	30	Острая фаза: Пациенты с ОП — 55 ± 7 Пациенты без ОП — 54 ± 9 Через 1 месяц: Пациенты с ОП — 59 ± 8 Пациенты без ОП — 58 ± 12	Раннее — 60 мин; Отсроченное — 3 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 ^{99m}Tc — да;	Нормальные сегменты — 15; Ишемизированные сегменты без ОП — 18; Ишемизированные сегменты с ОП — 30	ОП свидетельствует об обратимых функциональных нарушениях, связанных с сохранением сократительного резерва в ответ на добутамин. Ранняя и отсроченная визуализация ^{99m}Tc -MIBI позволяет получить полезную информацию об остаточной жизнеспособности дисфункционального миокарда у пациентов с ОИМ
A. Masuda и соавт., 2016 [13]	ОКС	19	$56,5 \pm 9,5$	Раннее — 30 мин; Отсроченное — 3 ч	Оценивалась разница в баллах нарушения перфузии	Нет данных	У пациентов с ОКС сегменты миокарда с ускоренным клиренсом ^{99m}Tc -MIBI демонстрируют снижение окислительного метаболизма. Вымывание ^{99m}Tc -MIBI может быть связано с МД
Y. Chen и соавт., 2022 [23]	ОКС	1	63	Серия из 7 изображений от момента инъекции до 7-й минуты после инъекции	Нет данных	До 31	Серийные изменения СВ ^{99m}Tc -MIBI при динамической ОФЭКТ ПСМ могут быть полезны для оценки МД и тяжести ишемии миокарда при ОКС
T. Kato и соавт., 2022 [24]	ОКС	165	$54,5 \pm 8,6$	Раннее — 60 мин; Отсроченное — 4 ч	Оценивалась разница в TRD	Нет данных	Ускоренное вымывание ^{99m}Tc -MIBI может быть использовано для прогнозирования переносимости физических нагрузок у пациентов с ОКС

Таблица 1. Продолжение

1	2	3	4	5	6	7	8
V. Du и соавт., 2014 [18]	Стабильная ИБС	ИБС — 8; Контроль — 10	—	Раннее — 90 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — нет;	ЗС-ИБС — 21,1±4,6; Контроль — 9,5±4,9; $p < 0,001$	У пациентов с нарушением функции митохондрий вследствие трёхсосудистого поражения коронарных артерий глобальная и региональная СВ 99mTc-MIBI были стабильно выше, чем у здоровых добровольцев. Глобальная СВ 99mTc-MIBI является чувствительным показателем для стратификации тяжести пациентов с распространённым коронарным атеросклерозом
M.O.M. Othman и соавт., 2021 [15]	Стабильная ИБС	100	Нет данных	Раннее — 60–90 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — да	Пациенты низкого риска — 7,9; Пациенты промежуточного риска — 15,1; Пациенты высокого риска — 19,3	Глобальная СВ 99mTc-MIBI положительно коррелирует со стратификациями риска больших стабильной ИБС. Данный показатель может быть использован в качестве дополнительного параметра для оценки риска
S. Kimita и соавт., 2002 [33]	ХСН неишемического генеза	ХСН — 28; Контроль — 8	ХСН — 43,2±15,7; Контроль — 67,0±11,8	Раннее — 30 мин; Отсроченное — 3 ч	Коррекция на счёт в области средостения — да; Коррекция на T1/2 99mTc — нет	ХСН — 39,6±5,2; Контроль — 31,2±5,5; $p < 0,01$	СВ 99mTc-MIBI из миокарда рассматривается как новый маркер для диагностики повреждения миокарда у пациентов с ХСН
T. Sugiyama и соавт., 2006 [34]	Дилатационная кардиомиопатия	ДКМП — 17; Контроль — 10	ДКМП — 37,4±11,1; Контроль — 61,3±9,4	Раннее — 60 мин; Отсроченное — 3 ч	Коррекция на счёт в области средостения — да; Коррекция на T1/2 99mTc — нет	ДКМП — 31,2±6,3; Контроль — 25,2±4,7; $p < 0,05$	Сцинтиграфия с 99mTc-MIBI полезна для оценки тяжести застойной сердечной недостаточности
S. Matsuo и соавт., 2007 [35]	ХСН неишемического генеза	ХСН — 61; Контроль — 7	ХСН — 48±15 Контроль — 73±7	Раннее — 30 мин; Отсроченное — 3 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — да	ХСН — 28,2± 5; Контроль — 22,9±4,1; $p < 0,01$	СВ 99mTc-MIBI — новый диагностический маркер повреждения миокарда, обеспечивающий прогностическую информацию у пациентов с сердечной недостаточностью

Таблица 1. Продолжение

1	2	3	4	5	6	7	8
М.К. Shigoodi и соавт., 2010 [38]	ДКМП	ДКМП 17; Контроль — 6	ДКМП 28,8±11,3; Контроль 65,5±5,26	Ранее — 30 мин; Отсроченное — 3,5 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — да	ДКМП — 29,13±6,68; Контроль — 14,17±3,31; p=0,001	СВ 99mTc-MIBI коррелирует с функциональными параметрами сердца при ПСМ у пациентов с ДКМП. Сцинтиграфия с 99mTc-MIBI может быть ценным инструментом молекулярной визуализации для диагностики и оценки тяжести повреждения или дисфункции миокарда при ДКМП
Е.В. Мигунова и соавт., 2020 [47]	Пациенты после пересадки сердца (ДКМП)	2	Пациент 1 — 60; Пациент 2 — 61	Ранее — 60 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — да	Пациент 1 — от 23,78 до 57,50; Пациент 2 — <23,0	Коэффициент вымывания может быть предиктором повреждения миокарда, что особенно важно для динамического наблюдения за пациентами после пересадки сердца
D. Hayashi и соавт., 2013 [14]	ДКМП	20	34±9	Ранее — 60 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — да; Коррекция на T1/2 99mTc — да	24,4±8,4	У больных ДКМП ускоренное вымывание 99mTc-MIBI может быть использовано для прогнозирования МД и нарушения сократительного резерва миокарда при стресс-тесте с добутамином
M. Yamanaка и соавт., 2021 [36]	ХСН неишемического генеза	25	49,4±15,5	Ранее — 45 мин; Отсроченное — 4 ч	Визуальный анализ сегментов на ранних и отсроченных сканах (СВ количественно не считали)	Нет данных	При ХСН неишемического генеза МД на ранней стадии проявляется вымыванием 99mTc-MIBI; фиброзные изменения в миокарде выявляются на более поздних стадиях при помощи МРТ с сердца с отсроченным контрастированием
M. Sul и соавт., 2008 [41]	ГКМП	ГКМП — 15; Контроль — 12	ГКМП — 54,47±10,14; Контроль — 60,17±4,0	Ранее — 10 мин; Второе ранее — 90 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — нет	ГКМП — 42,66±3,30; Контроль — 31,27±4,04; p < 0,01	СВ 99mTc-MIBI в группе ГКМП значимо выше, чем в группе контроля. СВ 99mTc-MIBI коррелирует с толщиной гипертрофированной стенки ЛЖ

Таблица 1. Окончание

1	2	3	4	5	6	7	8
S. Isobe и соавт., 2010 [42]	ГКМП	24	74,5±5,6	Ранее — 40 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — да; Коррекция на T1/2 99mTc — да	23,8±4,8	Ускоренное вымывание 99mTc-МВВ отражает ухудшение свойств миокарда при ГКМП. СВ 99mTc-МВВ может служить полезным показателем для раннего выявления повреждения миокарда у больных ГКМП При митохондриальной кардиомиопатии сочетание повышенного накопления 123I-ВМРР со сниженным накоплением и ускоренным вымыванием 99mTc-МВВ может быть полезным инструментом для оценки тяжести МД и может использоваться для дифференциации митохондриальной кардиомиопатии от других заболеваний сердца
M. Ikawa и соавт., 2006 [19]	Первичная мутация митохондриальной ДНК	5	44,4±10,9	Ранее — 60 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — нет	21,2±6,18	
M. Sarai и соавт., 2013 [43]	Саркоидоз сердца	11	До начала терапии — 57±19; После терапии — 58±21 (NS)	Ранее — 60 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — нет	До начала терапии — 25±5; После терапии — 17±5; p < 0,0001	Показатель вымывания 99mTc-МВВ может быть использован для оценки функционального состояния сердца при саркоидозе на фоне стероидной терапии. Количественная оценка вымывания 99mTc-МВВ информативнее по сравнению с полуколичественной (в баллах) для оценки активности заболевания при лёгком повреждении миокарда на фоне стероидной терапии

Примечание. NS — not significant; TPD — total perfusion deficit; ОП — обратное перераспределение; ЗС-ИБС — трёхсосудистое поражение коронарных артерий; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ИБС — ишемическая болезнь сердца; МД — митохондриальная дисфункция; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; ПСМ — перфузионная скintiграфия миокарда; T1/2 — период полураспада; ХСН — хроническая сердечная недостаточность

В оригинальном исследовании А. Masuda и соавт. было выполнено сравнение ускоренного клиренса $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ с показателями эхокардиографии и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{11}C -ацетатом у 19 пациентов с ОКС (нестабильная стенокардия, ОИМ с подъёмом и без подъёма сегмента ST). Необходимо отметить, что ПЭТ с ^{11}C -ацетатом позволяет неинвазивно оценить окислительный метаболизм миокарда [25] и миокардиальный кровоток [26, 27]. Клиренс ^{11}C -ацетата связан с активностью цикла Кребса в митохондриях, в которых ацетат превращается в ацетил-КоА и метаболизируется под действием ацетил-КоА-синтетазы-2 [28]. Таким образом, окислительный метаболизм, оценённый с помощью ПЭТ с ^{11}C -ацетатом, может быть связан с функцией митохондрий. Исследователи установили, что сегменты с ускоренным клиренсом $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ были связаны с нарушением окислительного метаболизма в миокарде и характеризовались ухудшением региональной сократимости. Авторы делают вывод, что ускоренный клиренс $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ассоциирован с МД и может выступать в качестве предиктора восстановления сократимости миокарда у пациентов с ОКС.

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Идентификация пациентов со стабильной ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий методом ПСМ подставляет собой определённые сложности в связи с наличием феномена «сбалансированной ишемии», предполагающего недооценку тяжести снижения миокардиальной перфузии при визуальном анализе сцинтиграфии [29, 30]. Решением данной проблемы может быть количественная оценка кровотока [31], определение транзитной ишемической дилатации и/или станнинга или оценка СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$.

В. Du и соавт. изучили СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у здоровых лиц и пациентов с трёхсосудистой ИБС, а также оценили взаимосвязь со шкалой Clinician-Administered Dissociative States Scale, основанной на данных инвазивной коронароангиографии, с целью оценки потенциальной возможности использования этого показателя для стратификации степени тяжести ИБС [18]. В результате, у пациентов с трёхсосудистой ИБС СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ была достоверно выше, чем в группе контроля ($21,1 \pm 4,6\%$ и $9,5 \pm 4,9\%$ соответственно, $p < 0,001$), а также была выявлена положительная корреляция между СВ РФП и индексом тяжести обструктивного поражения коронарных артерий ($r^2=0,73$, $p=0,006$). Кроме того, в данном исследовании представлены результаты регионарного вымывания $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ по сосудистым территориям. Таким образом, авторы предложили включить отсроченное сканирование в рутинный протокол перфузионной сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в покое и использовать показатель СВ как дополнительный признак сбалансированной ишемии при трёхсосудистой ИБС, когда подозрительно нормальная перфузия не соответствует клинической картине.

Группой исследователей (М.О.М. Othman и соавт. [15]) показано, что глобальная СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ положительно коррелировала с уровнем риска сердечно-сосудистых событий по данным Фрамингемской шкалы и тредмил-индекса Дюка ($r=0,4$ и $r=0,6$ соответственно), а также с уровнем риска по данным анализа ПСМ ($r=0,7$). При этом показатель СВ был отрицательно взаимосвязан с фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,4$). Авторы резюмируют, что глобальная СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ может быть рассмотрена как дополнительный показатель для стратификации высокого (годовая смертность $>3\%$) и низкого (годовая смертность $<1\%$) риска [32] пациентов со стабильной ИБС.

Хроническая сердечная недостаточность неишемической природы

Большинство работ по оценке МД методом ПСМ выполнены у больных с ХСН неишемического генеза. В этих работах оценку ОП $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ выполняли в изолированных группах больных с дилатационной и гипертрофической формами кардиомиопатий, а также в смешанных группах пациентов с гипертрофической, гипертензивной, клапанной, токсической кардиомиопатией, саркоидозом сердца, болезнью такоцубо.

Одна из первых работ по использованию СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ как маркера повреждения миокарда при ХСН была выполнена S. Kumita и соавт. [33]. У 25 пациентов с неишемической кардиомиопатией, по сравнению с пациентами группы контроля, отмечалась:

- достоверно большая СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ($39,6 \pm 5,2\%$ и $31,2 \pm 5,5\%$, $p < 0,01$);
- значимая обратная корреляция СВ с фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,61$) и пиковой скоростью изгнания ($r=-0,47$);
- положительная корреляция с конечно-систолическим ($r=0,45$) и диастолическим ($r=0,48$) объёмами ЛЖ.

Авторы заключают, что данная методика позволяет оценивать повреждение и сократительную дисфункцию ЛЖ.

T. Sugiura и соавт. [34] исследовали ассоциации СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ с уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) и показателями сцинтиграфии миокарда с $^{123}\text{I-MIBG}$ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Было показано, что СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ была достоверно выше у больных ДКМП, по сравнению с контролем. В группе ДКМП СВ достоверно коррелировала с:

- концентрацией BNP ($r=0,72$, $p < 0,0001$) — положительно;
- индексированными значениями конечного диастолического ($r=0,556$, $p < 0,01$) и систолического ($r=0,567$; $p < 0,01$) объёма — положительно;
- фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,545$, $p < 0,01$) — отрицательно.

Более того, в данной работе была выявлена корреляция ($r=0,603$, $p < 0,01$) между СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ и $^{123}\text{I-MIBG}$.

Принимая во внимание тот факт, что СВ 99mTc-MIBI коррелирует с признанными прогностическими критериями течения ХСН (уровнем BNP и показателями сцинтиграфии сердца с ^{123}I -MIBG), авторы предполагают, что показатели вымывания 99mTc-MIBI также могут быть использованы для прогноза и стратификации риска пациентов с ХСН. Это особенно значимо в связи с тем, что 99mTc-MIBI — гораздо более дешёвый, доступный и широко распространённый РФП по сравнению с ^{123}I -MIBG, требующим циклотронного производства радиоактивного йода.

В работе S. Matsuo и соавт. был обследован 61 пациент и было выявлено увеличение СВ 99mTc-MIBI в группе неишемической кардиомиопатии по сравнению с контролем, при этом различий в индексе сердце–средостение выявлено не было [35]. Также была отмечена корреляция между СВ 99mTc-MIBI и:

- уровнем BNP ($r=0,31$);
- конечно-систолическим ($r=0,39$) и диастолическим ($r=0,49$) объёмами;
- фракцией выброса ЛЖ ($r=0,52$);
- пиковой скоростью наполнения ЛЖ ($r=0,44$).

По данным анализа Каплана–Мейера, СВ >28% прогнозировала прогрессию ХСН.

В исследовании M. Yamanaка и соавт. 2021 г. [36] у пациентов с клиническими признаками неишемической кардиомиопатии выполняли ПСМ с 99mTc-MIBI по протоколу раннего (45 мин) и отсроченного (4 ч) сканирования в покое, а также магнитно-резонансную томографию сердца с контрастированием. Сегменты миокарда, в которых при раннем сканировании наблюдалось нормальное накопление РФП, а при отсроченном исследовании выявлялись дефекты перфузии, достоверно чаще были ассоциированы с феноменом отсроченного контрастирования на магнитно-резонансной томографии. Это свидетельствует о том, что в зонах даже минимальных фиброзных изменений, характерных для ранних стадий кардиомиопатии, имеет место нарушение митохондриальной функции. Поскольку проведение отсроченного сканирования при сцинтиграфии является простым и необременительным и не требует дополнительного введения РФП, данную методику авторы рекомендуют для ранней диагностики повреждения миокарда при кардиомиопатиях.

В исследовании K. Takehana и соавт. [37] были включены пациенты ($n=20$) с ДКМП (конечно-систолический объём ЛЖ 177 ± 78 мл, фракция выброса ЛЖ $28,2\pm 12,4\%$). По результатам ПСМ по протоколу раннего (через 1 ч) и отсроченного (через 3 ч) сканирования было выделено три подгруппы сегментов миокарда: с ускоренным, нормальным и замедленным вымыванием. В группе с ускоренным вымыванием систолическое утолщение и систолическое движение стенки ЛЖ было достоверно снижено по сравнению с двумя другими группами, между которыми, в свою очередь, достоверных различий не наблюдалось. Фракция выброса ЛЖ имела сильные отрицательные корреляционные связи с количеством

сегментов с ускоренным вымыванием ($r=-0,65$, $p < 0,01$) и глобальной СВ 99mTc-MIBI. Поскольку СВ 99mTc-MIBI связана с дисфункцией мембран митохондрий, ускоренный клиренс РФП может указывать на важную роль МД в патофизиологии ДКМП.

Похожие результаты опубликованы научной группой M.K. Shiroodi и соавт. [38], которая изучала взаимосвязи между СВ РФП, функциональным классом ХСН по системе New York Heart Association и функциональными параметрами ЛЖ по данным синхронизированной с эхокардиограммой перфузионной ОФЭКТ миокарда. Показана достоверная ($p < 0,05$) корреляция СВ 99mTc-MIBI с:

- конечно-диастолическим ($r^2=0,216$) и конечно-систолическим ($r^2=0,23$) объёмами — положительная;
- кинезом стенки ЛЖ ($r^2=0,54$) — положительная;
- фракцией выброса ЛЖ ($r^2=0,679$) — отрицательная.

СВ 99mTc-MIBI достоверно росла по мере увеличения функционального класса ХСН, что позволило авторам сделать вывод о важности данного инструмента в оценке степени повреждения миокарда, особенно у пациентов с идиопатической ДКМП.

Интересное, с точки зрения используемых методик, исследование было выполнено D. Hayashi и соавт. [14]. Двадцати пациентам с ДКМП была выполнена оценка СВ 99mTc-MIBI, стресс-эхокардиография с добутамином и эндомиокардиальная биопсия с количественным анализом экспрессии митохондриальной РНК (мРНК) и анализом микроструктуры митохондрий посредством электронной микроскопии. У пациентов с ДКМП была отмечена достоверная корреляция СВ 99mTc-MIBI с изменениями скорости увеличения давления в ЛЖ на фоне увеличивающихся доз добутамина и выраженностью повреждений митохондрий, в соответствии с тяжестью дегенерации крист ($r=0,88$; $p=0,048$) и наличием гликогенположительных зон ($r=0,90$; $p=0,044$) по данным электронной микроскопии. Пациенты с ускоренным вымыванием 99mTc-MIBI (>24,3%) отличались более высокими значениями скорости увеличения давления в ЛЖ по сравнению с теми, у кого данный показатель был меньше указанного порогового значения. Количество мРНК митохондриальных ферментов, связанных с переносом электронов, было более значительно снижено в подгруппе пациентов с ускоренным клиренсом 99mTc-MIBI. Данное исследование впервые продемонстрировало связь между ускоренным клиренсом 99mTc-MIBI и снижением экспрессии мРНК и нарушением микроструктуры митохондрий у пациентов с ДКМП.

Гипертрофическая кардиомиопатия

Особенности СВ 99mTc-MIBI изучались у пациентов у гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [39–42]. В условиях данной патологии повреждение митохондрий кардиомиоцитов является первичным и обусловлено генетическими факторами.

В работе M. Sun и соавт. [41] было обследовано 15 пациентов с ГКМП и показано, что СВ 99mTc-MIBI в этой

группе статистически значимо выше, чем в группе контроля. Также в группе ГКМП авторы выявили зависимость между СВ и максимальной толщиной стенки ЛЖ. Ускоренное вымывание $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в группе ГКМП может быть обусловлено мутациями ДНК митохондрий.

S. Isobe и соавт. [42] выделили две подгруппы пациентов с ГКМП: с ускоренным ($\geq 22,5\%$) и «нормальным» ($< 22,5\%$) клиренсом $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. Пациентам также выполняли прямое измерение давления в обоих желудочках и эхокардиографию в сочетании со электро-стимуляцией предсердий. Была обнаружена значимая положительная корреляция между СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ с пиковым и базальным давлением в ЛЖ ($r=0,63$, $p < 0,005$; $r=0,67$, $p < 0,0005$ соответственно), а также уровнем BNP ($r=0,57$, $p < 0,005$). Отрицательная ассоциативная связь наблюдалась между СВ и скоростью увеличения давления в ЛЖ ($r=-0,63$, $p < 0,005$). В группе с ускоренным вымыванием $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, по сравнению с пациентами без таковой, значения толщины стенки ЛЖ и отношения скорости трансмитрального потока к скорости движения кольца митрального клапана были значимо выше. Данное исследование впервые демонстрирует взаимосвязь между стресс-индуцированными изменениями центральной гемодинамики и показателями клиренса $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у пациентов с ГКМП. Авторы акцентируют внимание на возможности применения данного метода для неинвазивной оценки тяжести нарушений гемодинамики и прогноза в рассматриваемой категории больных.

Саркоидоз сердца

Научной группой M. Sarai и соавт. продемонстрировано, что СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ возможно использовать для функциональной оценки сердца при кардиальном саркоидозе на фоне стероидной терапии [43]. В частности, количественная (т.е. основанная на разности счёта на ранних и отсроченных сканах) оценка СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ была лучше, чем визуальная оценка регионального вымывания в аспекте прогнозирования восстановления диастолической функции ЛЖ при саркоидозе. Так, при визуальном анализе как до, так и после 6-месячной терапии, не было выявлено достоверных различий в размере дефекта перфузии, тогда как при количественном анализе имело место достоверное снижение СВ РФП после лечения ($25 \pm 5\%$ против $17 \pm 5\%$ соответственно, $p < 0,0001$). Авторами была показана ассоциация между динамикой СВ и восстановлением диастолической функции ЛЖ при длительной терапии стероидами.

В исследовании M. Suzuki и соавт. 2022 г. [44] описана более выраженная динамика размеров дефектов перфузии на отсроченных сканах $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ при саркоидозе, по сравнению с пациентами без такового ($3,0$ [от $-1,0$ до $5,0$] против $0,0$ [от $-0,5$ до $1,0$], $p=0,010$). Кроме того, у пациентов с саркоидозом была выявлена более выраженная динамика снижения накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы по данным ранней и отсроченной ПЭТ, чем у пациентов

без саркоидоза. Эти исследования свидетельствуют о снижении способности миокарда удерживать индикатор вследствие метаболических нарушений.

Системные митохондриальные заболевания

Существуют единичные сообщения об ускоренном вымывании $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у пациентов с митохондриальной энцефаломиопатией с одновременным повышением накопления ^{123}I -фенил-метил-пентадекановой кислоты (^{123}I -BMIPP, аналог свободных жирных кислот), что свидетельствует о дисбалансе в энергетическом состоянии кардиомиоцитов [45], в том числе при генетических поломках в ДНК митохондрий [46].

В работе M. Ikawa и соавт. [19] для оценки повреждения дыхательной цепи митохондрии у пациентов с первичной мутацией митохондриальной ДНК была выполнена скintiграфия сердца с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ и ^{123}I -BMIPP. Авторы приводят результаты обследования 5 пациентов. При выраженном вовлечении сердечной мышцы в патологический процесс отмечалось значимое снижение накопления и ускорение вымывания $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в сочетании с повышением накопления ^{123}I -BMIPP (перфузионно-метаболическое несоответствие). Авторы объясняют первый феномен нарушением трансмембранного потенциала митохондрий, а второй — увеличением пула триглицеридов в крови. Таким образом, выявление перфузионно-метаболического несоответствия может быть использовано для оценки тяжести нарушения дыхательной цепи митохондрий. Важным аспектом данной работы было то, что в отличие от гипертрофической и застойной сердечной недостаточности было выявлено усиление аккумуляции ^{123}I -BMIPP в миокарде, что может быть использовано для дифференциальной диагностики первичной мутации митохондриальной ДНК с другими формами кардиомиопатий.

Пересадка сердца

В работе E.V. Мигуновой и соавт. [47] показано, что у пациентов с пересаженным сердцем ускоренное вымывание индикатора ассоциировано с гистохимическими признаками острого отторжения лёгкой степени, такими как очаговые периваскулярные и интерстициальные инфильтраты мононуклеарными клетками. Авторы делают вывод, что определение коэффициента вымывания РФП позволяет выявить сегменты с нарушенной митохондриальной функцией, что может помочь клиницистам в дифференциальной диагностике криза отторжения с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца.

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА

При выполнении метаанализа тестировалась гипотеза, что значения СВ в группе патологии статистически значимо выше, по сравнению с контролем. Для выполнения

метаанализа были отобраны 6 исследований с дизайном типа «случай–контроль» [18, 33, 34, 38, 41, 46]. Результаты представлены на рис. 3.

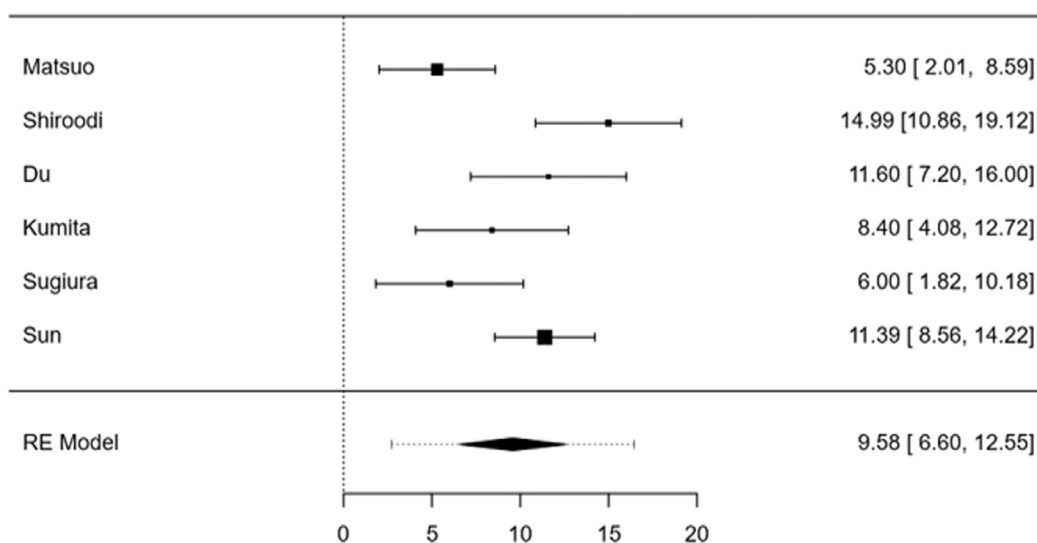
ПЕРСПЕКТИВЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА

Метод оценки клиренса ^{99m}Tc-MIBI может быть использован в других, не упомянутых в данном обзоре, сферах кардиологии. В частности, представляется перспективным оценка МД у пациентов с ХСН с сохранённой (СНсФВ) и сниженной фракцией выброса ЛЖ, а также для оценки кардиотоксичности при использовании препаратов на основе доксорубина.

В экспериментальном исследовании на изолированных сердцах крыс показано, что введение в перфузионную смесь доксорубина приводит к снижению накопления ^{99m}Tc-MIBI, причём увеличение концентрации доксорубина вызывало дозозависимое прогрессирующее снижение захвата РФП. Более того, через 5 мин инфузии доксорубина способность

миокарда фиксировать ^{99m}Tc-MIBI была нарушена настолько, что не удерживалась не только инъецированная доза, но вымывался до исходного уровня ранее попавший в сердце индикатор [48]. В продолжение эксперимента проводились исследования *in vivo* спустя 14 дней после внутривенной инъекции доксорубина крысам. Было показано, что при увеличении дозы доксорубина наблюдается достоверное снижение накопления ^{99m}Tc-MIBI (от 2,3±0,3% до 0,9±0,2% введённой дозы/г при дозе доксорубина 10 мг/кг, *p* <0,05). Введение доксорубина в дозе 10 мг/кг вызывало трехкратное увеличение количества визуально повреждённых митохондрий в поле зрения.

Число больных с СНсФВ в РФ достигло 53% в популяции больных с ХСН, а в Европе и США на их долю приходится 51–63%. Фенотипическое многообразие СНсФВ связано с влиянием ряда факторов риска, которые инициируют активацию одного или нескольких патофизиологических механизмов, в том числе МД. Выделение среди пациентов с СНсФВ когорты с ускоренным клиренсом ^{99m}Tc-MIBI может способствовать лучшей стратификации



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

Рис. 3. Результаты метаанализа (k=6 исследований). Средние различия варьировали от 5,3000 до 14,9900; большинство оценок были положительными (100%). Средняя оценка разницы на основе модели случайных эффектов составила 9,5771 (95% доверительный интервал: 6,6001–12,5540); средний результат значимо отличался от нуля (z=6,3053; *p* <0,0001).

риска этих больных [49]. Кроме того, рассматриваемая методика может применяться для оценки влияния перспективных препаратов фармакотерапии ХСН, а также прогнозирования эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии и использования кардиовертеров-дефибрилляторов.

Несмотря на представленную в обзоре доказательную фундаментальную и клиническую базу, необходимо отметить, что исследований СВ 99mTc-MIBI довольно мало. В анализируемой литературе не было найдено ни одного систематического обзора или метаанализа. Кроме того, отсутствуют рандомизированные исследования, в которых клиренс 99mTc-MIBI был бы использован для определения тактики лечения. Вероятно, это может быть связано с факторами, влияющими на показатели вымывания: возраст пациентов, пол, основная патология. Как протокол сбора данных, так и подходы к определению СВ 99mTc-MIBI не стандартизированы. Пограничное значение нормального и патологического клиренса данного РФП не определены. В первую очередь это относится к значениям клиренса в норме (табл. 1), которые демонстрируют высокую вариабельность. Имеются различия в формулах вычисления СВ: в ряде работ используется коррекция на период полураспада 99mTc и/или учёт сцинтилляционного счёта в области средостения, в других — нет. Большинство исследований выполнены на небольших выборках пациентов. Только в одной работе имеется корреляция радиологических находок, характеризующих МД, с микроскопией данных органелл [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обратное перераспределение 99mTc-MIBI и его ускоренный клиренс представляют собой универсальный неспецифический сцинтиграфический паттерн повреждения миокарда, в основе которого лежит МД. Анализ литературы свидетельствует о том, что наибольшая доказательная база клинического использования данного метода имеет место при ХСН неишемического генеза.

В исследованиях *in vivo* показана взаимосвязь ускоренного клиренса 99mTc-MIBI с:

- данными микроскопии митохондрий и гистологического исследования миокарда;
- сократимостью и гемодинамикой ЛЖ;
- уровнем натрийуретических пептидов;

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.

- толерантностью к физическим нагрузкам;
- тяжестью коронарного атеросклероза;
- окислительным метаболизмом миокарда;
- уровнем риска сердечно-сосудистых событий.

Корреляция с показателями сцинтиграфии сердца с ¹²³I-MIBG особенно значима в связи с тем, что 99mTc-MIBI является гораздо более дешёвым, доступным и широко распространённым РФП по сравнению с ¹²³I-MIBG, требующим циклотронного производства йода-123. СВ 99mTc-MIBI из сердца может быть эффективной методикой для *in vivo* оценки и мониторинга митохондриального повреждения в клинической медицине. Необходимы дальнейшие исследования для верификации метода в качестве неинвазивной оценки функции митохондрий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: М.О. Гуля — подбор и анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка таблицы и иллюстраций; К.В. Завадовский — концепция и дизайн статьи, написание текста статьи.

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.

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-(11C)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 скинтиграфии 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.0b013e3282f0e0cbe. 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, 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;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, Ananthasubramaniam 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. Sugiyura 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 (123I)-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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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：放射组学研究综述

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。

放射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放射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放射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放射组学特征。

结果。所有研究都表明了，放射组学参数（纹理的和直方图的）与肿瘤类型之间存在相关性。通过放射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：支持向量法、逻辑回归法和随机森林法。支持向量法和逻辑回归法显示出更好、更稳定的结果。

结论。放射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；放射组学；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：放射组学研究综述. *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

ОБОСНОВАНИЕ

Предоперационная дифференциальная диагностика первичных внеозговых опухолей (ПВО) основана на анализе семиотики магнитно-резонансной томографии (МРТ), наиболее часто включающей стандартный набор взвешенностей изображений (ВИ): T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения (DWI) и постконтрастные T1-ВИ (T1-CE) [1–3].

ПВО — гетерогенная группа, включающая как доброкачественные, так и злокачественные новообразования мозговых оболочек (менингиомы и мезенхимальные опухоли) и черепных нервов (невриномы) [4].

МРТ-семиотика ПВО детально изучена и описана в регулярных руководствах, однако наличие атипичной МРТ-картины может затруднить дифференциальную диагностику опухолей только на основании визуальной оценки [5, 6]. Ошибка в определении типа опухоли может привести к неверному выбору тактики ведения пациента [1, 2, 7, 8]. Наиболее часто затруднения возникают при разграничении менингиом различной степени злокачественности между собой, при дифференциации солитарных фиброзных опухолей и менингиом и при локализации ПВО в мостомозжечковых углах [9–12].

Количественный подход к анализу медицинских изображений в настоящее время чаще всего описывают термином «радиомика». Радиомика нацелена на выявление взаимосвязи цифровых характеристик диагностического изображения с фенотипическими и генотипическими особенностями опухолей [13].

Основой радиомики является извлечение из изображений количественных признаков для объективного описания фенотипа визуализации и нахождения взаимосвязи

между радиомическими признаками и генетическими, молекулярными, клиническими особенностями опухолей [14]. Для извлечения количественных параметров из изображений применяются морфометрический, гистограммный и текстурный анализ сегментированных зон интереса. Гистограммные и текстурные признаки отображают особенности структуры, которые невозможно выявить при визуальной оценке [15]. Особенностью радиомических исследований является использование различных методов математического моделирования и глубокого обучения. Полученные с их помощью дифференциально-диагностические и прогностические модели должны быть подвергнуты валидационной проверке на независимой выборке. Радиомика потенциально является мощным инструментом поддержки принятия клинических решений [16]. Этапы радиомического анализа представлены на рис. 1.

Ранее в ряде аналитических публикаций проводилось обобщение результатов работ, посвящённых дифференциальной диагностике ПВО на основе принципов радиомики [13, 17]. Быстрое накопление новых клинических примеров и увеличение количества исследований по данной проблеме обуславливает необходимость их дальнейшего анализа и систематизации, что и послужило основанием для выполнения настоящего обзора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор за последние пять лет выполнен по стандартам PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols, 2009).

В качестве материала исследования использованы научные публикации из библиографических баз Pubmed/

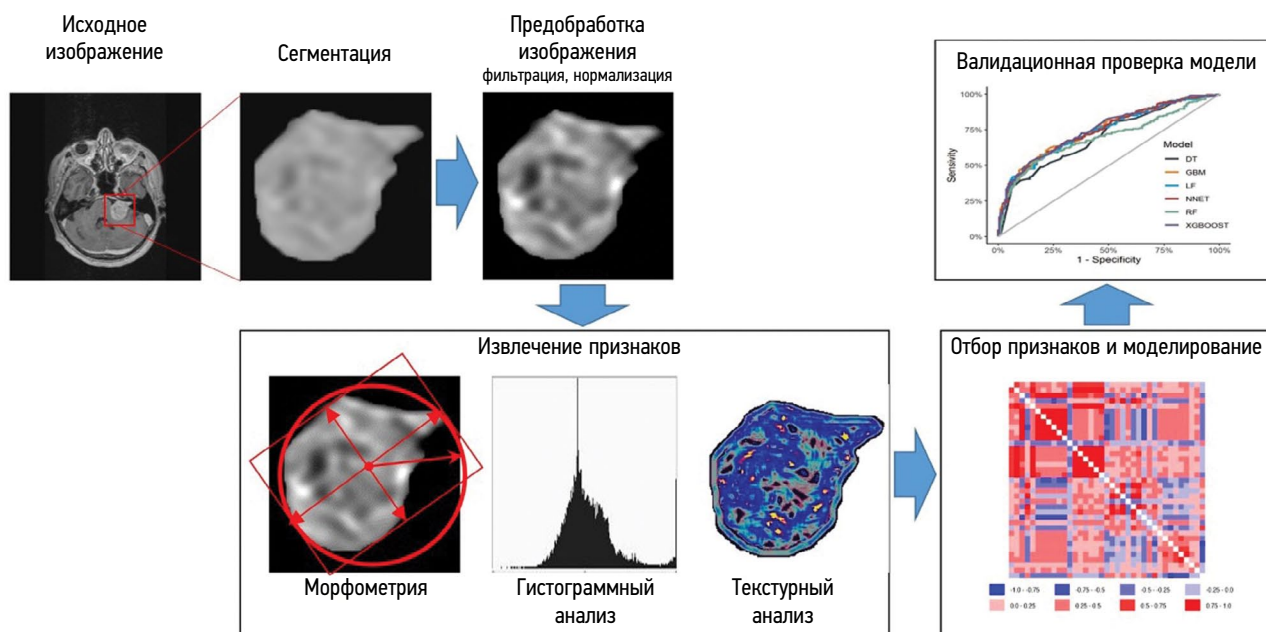


Рис. 1. Этапы радиомического анализа.

Medline, Google Scholar, eLibrary за последние пять лет. Ключевые слова: MRI, meningioma, neuroma, schwannoma, solitary fibrous tumor, radiomic, texture, MPT, менингиома, невринома, шваннома, солитарная фиброзная опухоль, радиомика, текстура.

Анализ аннотаций отобранных статей позволил исключить публикации, не касающиеся дифференциальной диагностики ПВО. После анализа текста статей, включая дизайн, цель, методологию и результаты исследований, были исключены работы, в которых не представлены радиомические признаки, использованные для дифференциальной диагностики опухолей.

Таким образом, в обзор было включено 19 публикаций. Дизайн исследования представлен на рис. 2.

Оцениваемые параметры

В рамках систематического обзора отобранные публикации оценивались по следующим параметрам:

- диагностическая задача;
- количество пациентов;
- метод сегментации опухоли;
- типы ВИ;
- информативные дифференциально-диагностические признаки;

- применённый метод математического моделирования;
- выполнение валидационной проверки математических моделей классификации.

В обзор вошли данные оригинальных клинических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность радиомных характеристик МРТ-изображений для дифференциальной диагностики ПВО изучена в ряде исследований. Всего по поисковому запросу «(meningioma or neuroma or schwannoma or solitary fibrous tumor)+(texture or radiomic)+MRI» в библиографических базах Pubmed/Medline и Google Scholar за последние пять лет был найден 121 литературный источник. По запросам из различной комбинации слов «МРТ, менингиома, невринома, шваннома, солитарная фиброзная опухоль, радиомика, текстура» в базе данных eLibrary была найдена всего одна публикация. После анализа публикаций в обзор было включено 19 исследований на английском и русском языках.

Характеристика отобранных в соответствии с дизайном исследования работ представлена в табл. 1.

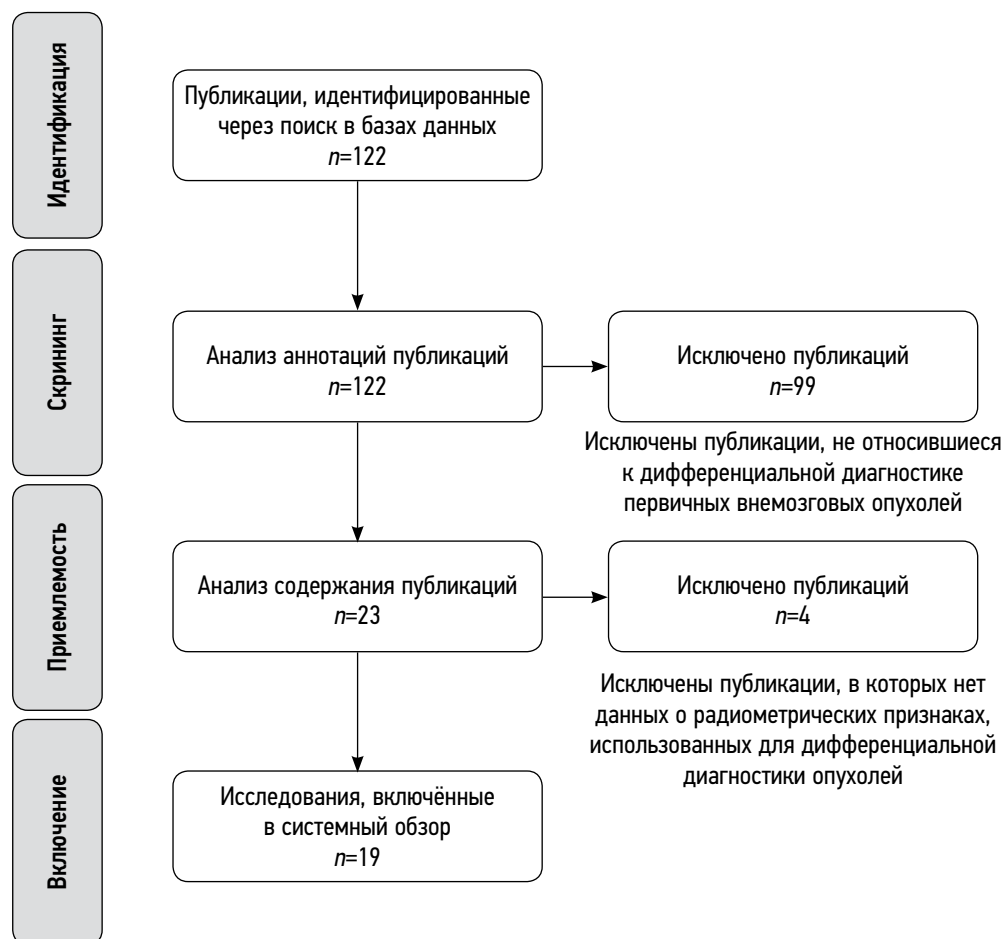


Рис. 2. Дизайн исследования.

Таблица 1. Диагностические задачи применения радиомического анализа для дифференциальной диагностики первичных внеозгловых опухолей

1	2	3	4	5	6	7	8
Авторы	Типы опухолей	Кол-во пациентов	Сегментация	Наиболее информативные признаки	Метод моделирования	Валидация (кол-во; %)	Диагностическая информативность
Y. W. Park и соавт., 2019 [18]	Мд/Мз	136	ПА	T1-CE (Histo, GLCM, GLRLM) ИКД (Histo, GLCM, GLRLM)	RF, SVM	58; 42,6%	Лучшая модель (SVM) — AUC 0,86; Acc 89,7%; Sn 75%; Sp 93,5% Прочие модели — AUC 0,74–0,85
K. R. Laukamp и соавт., 2019 [19]	Мд/Мз	71	ПА	Форма FLAIR (GLCM) ИКД (GLSZM)	LR	НП	Модели различных типов взвешенности — AUC 0,72–0,8 Модель комбинации взвешенностей — AUC 0,91; Sn 79%; Sp 89%
Y. Lu и соавт., 2019 [20]	М Гр 1/2/3	152	Р	ИКД (Histo, GLCM, GLRLM, AU, Wav)	DT	46; 30,2%	Радиомическая модель — Acc 79,51% Модель (семиотика + клинические данные) — Acc 62,96% Классификации рентгенологами — Acc 61–62%
C. Chen и соавт., 2019 [21]	М Гр 1/2/3	150	Р	Форма T1-CE (GLCM, GLRLM, GLSZM)	LDA, SVM	30; 20%	Лучшая модель (LDA) — Acc 75,6% Прочие модели — 57,6–73,3%
Y. Zhu и соавт., 2019 [22]	Мд/Мз	181	Р	Форма T1-CE (GLCM, GLRLM, GLSZM)	SVM	82; 45,3%	Лучшая модель — AUC 0,811; Sn 76,9%; Sp 89,8%
O. Morin и соавт., 2019 [23]	Мд/Мз	303	НД	Форма T1-CE (Histo, Wav GLCM, GLRLM, GLSZM)	RF	85; 28,1%	Модель семиотики — AUC 0,68; Acc 62% Радиомическая модель — AUC 0,71; Acc 65%
X. Li и соавт., 2019 [24]	Мд/Мз	90	Р	Форма T2-ВИ, T1-ВИ и T1-CE (Histo)	LR	28; 31,1%	Модели отдельных типов взвешенности — AUC 0,781–0,821
C. Ke и соавт., 2020 [25]	Мд/Мз	263	Р	T2-ВИ (GLCM, GLRLM, GLSZM) T1-ВИ (GLCM) T1-CE (GLRLM, GLSZM)	SVM	79; 30%	Модели отдельных типов взвешенности — AUC 0,67–0,75; Acc 68–75%; Sn 42–74%; Sp 67–82% Модель комбинации взвешенностей — AUC 0,83; Acc 80%; Sn 84%; Sp 78%
J. Hu и соавт., 2020 [26]	Мд/Мз	316	ПА	Форма T2-ВИ и T1-ВИ (Wav) T1-CE (Histo, GLSZM, Wav) ИКД (Histo, GLCM, Wav) SWI (GLCM, Wav)	RF	НП	Модель (семиотика + клинические данные) — AUC 0,7 Модель (T2-ВИ + T1-ВИ + T1-CE) — AUC 0,78; Acc 74%; Sn 65,5%; Sp 77,7% Модель (T2-ВИ + T1-ВИ + T1-CE + ИКД + SWI) — AUC 0,81; Acc 78%; Sn 66,7%; Sp 83%

Дифференциальная диагностика менингиом различной степени злокачественности

Таблица 1. Продолжение

1	2	3	4	5	6	7	8
Авторы	Типы опухолей	Кол-во пациентов	Сегментация	Наиболее информативные признаки	Метод моделирования	Валидация (кол-во; %)	Диагностическая информативность
Н. Chu и соавт., 2021 [27]	Мд/Мз	98	ПА	Форма T1-CE (Histo, GLCM, GLRLM, GLSZM)	LR	30; 30,6%	Радиомическая модель — AUC 0,948; Acc 92,9%; Sn 91,7%; Sp 100%
Y. Nan и соавт., 2021 [28]	Мд/Мз	131	НД	Форма T1 FLAIR (Histo, GLRLM, GLSZM)	LR, RF, SVM, KNN, DT, XGB	27; 20,6%	Модель T1 FLAIR — AUC 0,956; Sn 87%; Sp 92% Модель комбинации взвешенностей — AUC 0,922; Sn 87%; Sp 93%
J. Zhang и соавт., 2022 [29]	М Gr 1/2	242	Р	T2-ВИ (GLRLM, Wav) T1-CE (GLSZM, Wav)	LR	73; 30,2%	Модели отдельных типов взвешенности — AUC 0,67–0,717; Acc 61,1–69,4%; Sn 60,7–75%; Sp 61,4–65,9% Модель комбинации взвешенностей — AUC 0,734; Acc 72,2%; Sn 67,9%; Sp 75%
<i>Дифференциальная диагностика менингиом и солитарных фиброзных опухолей</i>							
X. Li и соавт., 2019 [30]	Мд/СФ0	67	Р	FLAIR, DWI и T1-CE (GLRLM)	SVM	20; 29,9%	Модель T1-CE — AUC 0,90; Acc 87,5% Классификации рентгенологами — AUC до 0,7; Acc до 77,3%
J. Dong и соавт., 2020 [31]	Мд/СФ0	192	Р	T2-ВИ (GLCM, GLRLM, GLSZM) T1-ВИ (Histo, GLCM, GLSZM) T1-CE (Histo, GLCM, GLRLM)	LR	59; 30,7%	Модели отдельных типов взвешенности — AUC 0,772–0,864; Acc 69,5–81,4%; Sn 60–73,3%; Sp 79,3–89,7% Модель комбинации взвешенностей — AUC 0,939; Acc 83,1; Sn 90%; Sp 75,9%
Y. Fan и соавт., 2022 [32]	Мд/СФ0	220	НД	Семиотика T2-ВИ (Histo, GLCM, GLRLM) T1-CE (GLRLM)	SVM, LR	73; 33,2%	Модели отдельных типов взвешенности — AUC 0,75–0,85; Acc 69,9–72,6%; Sn 68,5–98%; Sp 13,6–87,5% Модель комбинации взвешенностей — AUC 0,9; Acc 82,2%; Sn 79,6%; Sp 87,5% Модель (клинические данные + семиотика) — AUC 0,79; Acc 76,7%; Sn 79,6%; Sp 70,8%
J. Wei и соавт., 2022 [33]	М Gr 1–3/ СФ0	292	Р	T2-ВИ (Histo, GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM, Wav) T1-ВИ (GLCM, Wav, GLRLM) T1-CE (GLCM, Wav, GLSZM)	LR, DT, RF, SVM	88; 30,1%	Модель (клинические данные + семиотика) — AUC 0,766; Acc 65,9%; Sn 67,4%; Sp 64,3% Модели отдельных типов взвешенности — AUC 0,731–0,818; Acc 64,8–71,6%; Sn 63–89,1%; Sp 52,4–66,7% Модель комбинации взвешенностей — AUC 0,902; Acc 81,8%; Sn 89,1%; Sp 73,8%

Таблица 1. Окончание

1	2	3	4	5	6	7	8
Авторы	Типы опухолей	Кол-во пациентов	Сегментация	Наиболее информативные признаки	Метод моделирования	Валидация (кол-во; %)	Диагностическая информативность
<i>Дифференциальная диагностика менингиом с другими ПВО</i>							
Z. Tian и соавт., 2020 [34]	М/КФ	127	Р	Семиотика T2-ВИ (Histo) T1-CE (Histo, GLCM)	LR	НП	AUC модели T1-CE — 0,776
C. Wang и соавт., 2022 [35]	М/Гем	96	Р	Форма T2-ВИ, T1-CE и ИКД (Histo, Wav) T1-ВИ (Histo, GLSZM, GLRLM, Wav) DWI (GLCM, Wav)	KNN, LR, RF, SVM, XGB, DT	19; 20%	Классификация рентгенологами — AUC 0,545–0,756 Модель семиотики — AUC 0,805 Лучшая модель (ИКД, SVM) — AUC 0,95. Прочие модели радиомики — AUC 0,73–0,94
E.H. Суrowцев и соавт., 2023 [36]	Мд/Мз/Н	66	А	T2-ВИ (GLCM, GLRLM, Wav) T1-ВИ (GLCM Wav) FLAIR (Wav) ИКД (GLCM, GLRLM) T1-CE (Histo)	LDA	27; 40,9%	Модель семиотики — AUC 0,78; Sn 50–83,3%; Sp 75–81% Радиомическая модель — AUC 0,86; Sn 83,3–100%; Sp 91,7–100%

Примечание. Сокращения, принятые в таблице:

Опухоли: Мд — доброкачественные менингиомы (Grade 1); Мз — злокачественные менингиомы (Grade 2 и Grade 3); М — менингиомы без уточнения степени злокачественности, Н — невриномы; КФ — краниофарингиомы; Гем — гемангиомы; СФО — солитарные фиброзные опухоли; Гг — Grade.

Сегментация: Р — ручная; ПА — полуавтоматическая; А — автоматическая.

Признаки: ИКД — карта измеряемого коэффициента диффузии; SWI — изображения взвешенные по магнитной восприимчивости (susceptibility weighted imaging); Histo — гистограммные; GLCM — матрицы совпадений оттенков серого (Gray Level Co-Occurrence Matrix); GLRLM — матрицы длин серий уровня серого (Gray Level Run Length Matrix); GLSZM — матрицы размеров зон уровня серого (Gray Level Size Zone Matrix); NGTDM — матрица разности соседних серых тонов (Gray-Tone Difference Matrix); AU — авторегрессионная модель (Autoregressive Model); Wav — Вейвлет преобразование (Wavelet).

Методы математического моделирования: LR — логистическая регрессия; NB — наивный байесовский классификатор; SVM — метод опорных векторов; KNN — метод k-ближайших соседей; DT — дерево принятия решений; RF — метод случайного леса; LDA — линейный дискриминантный анализ; XGB — экстремальное повышение градиента; MLP — многослойный перцептрон.

Параметры информативности тестов: Acc — точность; Sn — чувствительность; Sp — специфичность; AUC — площадь под ROC-кривой (Area Under Curve)

Прочее: НП — не проводилось; НД — нет данных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Задачи дифференциальной диагностики

По количеству посвящённых ей работ доминировала задача дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных менингиом (12 исследований). Дифференциальная диагностика менингиомы и солитарных фиброзных опухолей являлась задачей четырёх работ. Вопросам разграничения менингиом и гемангиом/краниофарингиом/неврином было посвящено по одному исследованию.

Большинство из выполненных исследований касалось «бинарной» классификации между двумя типами ПВО [18, 19, 22–32, 34, 35]. Учитывая схожесть семиотики всех ПВО, преимуществом для клинического применения обладают модели, способные выполнять мультиклассовую, а не бинарную, классификацию между двумя заранее оговорёнными типами опухолей. Однако только в четырёх исследованиях проводилась дифференциальная диагностика между тремя и более типами ПВО [20, 21, 33, 36].

Сравнение эффективности классификации опухолей путём визуальной оценки и моделями на основе признаков магнитно-резонансной семиотики или радиомических параметров

Сравнение эффективности классификации опухолей рентгенологами и радиомическими моделями было выполнено в двух исследованиях [20, 30]. Тип опухоли в этих работах устанавливался на основе суждений рентгенолога по МРТ-картине, без математического моделирования на основе визуальных признаков. В этих ситуациях преимущество моделей с применением радиомики было убедительным: их точность была выше на 10–17%.

Правильность классификации новообразований моделями на основе признаков МРТ-семиотики и радиомических параметров сравнивали в пяти исследованиях [20, 23, 32, 33, 36]. Признаки визуальной семиотики в этих работах были систематизированы и стратифицированы, что позволило на их основе создать математические модели.

Преимущество классификации опухолей математическими моделями семиотики по сравнению с рентгенологами, по нашему мнению, обусловлено тем, что рентгенологи при дифференциальной диагностике во многом руководствуются опытом и субъективными суждениями. В то же время систематизация и унификация оценки признаков МРТ семиотики повышает их информативность.

Дифференциация опухолей моделями на основе радиомических параметров значительно превосходила классификацию опухолей рентгенологами, и их информативность была выше по сравнению с моделями семиотики.

Необходимо отметить, что наибольшую ценность представляют работы, в которых информативность радиомических моделей сопоставлена с результатами визуальной оценки МРТ семиотики. В то же время, несомненным преимуществом радиомического подхода остаётся возможность автоматизации анализа изображений для компьютерных систем поддержки принятия решений.

Объём выборки пациентов и валидационная проверка моделей

Большинство исследований включало относительно небольшое количество обследованных пациентов:

- менее 100 пациентов — шесть публикаций [19, 24, 27, 30, 35, 36];
- 100–200 пациентов — семь публикаций [18, 20–22, 28, 31, 34];
- 200–300 пациентов — четыре публикации [25, 29, 32, 33];
- более 300 пациентов — две публикации [23, 26].

Наиболее крупные выборки характерны для исследований по дифференциальной диагностике менингиом. Небольшой объём выборок, по нашему мнению, обусловлен неравномерностью распространённости различных типов ПВО. Большинство из них (более 80%) — доброкачественные менингиомы, прочие же опухоли встречаются редко [4], что обуславливает сложность в подборе крупного контингента пациентов.

Валидационная проверка выполнена в 84,2% исследований. Валидационная группа в большинстве исследований составляла примерно одну треть от общего количества пациентов. Следует отметить, что отсутствие проверки работоспособности моделей на валидационной выборке снижает клиническую значимость дифференциально-диагностических моделей.

Сегментации опухолей

Сегментация опухоли — первый и основополагающий этап радиомического анализа [14]. Технология сегментации должна точно отграничить ткань новообразования от вещества мозга и периферического отёка, что позволит избежать искажения радиомических характеристик и обеспечит воспроизводимость результатов.

Для большинства ПВО характерно выраженное повышение интенсивности МРТ-сигнала на T1-ВИ после контрастирования, при сохранении изо- и гипоинтенсивного МРТ-сигнала от прилежащих структур [9]. Эта особенность обуславливает резкий перепад яркости между контрастированной опухолью и прилежащими структурами и точность визуализации края опухоли. В большинстве вошедших в обзор исследований (63,2%) сегментация выполнялась именно на постконтрастных T1-ВИ [18, 21–28, 30, 33, 36].

Метод сегментации также влияет на конечный результат моделирования. Нужно отметить, что, по сравнению с ручным, автоматические и полуавтоматические методы

обеспечивают более высокую воспроизводимость определения границ опухоли [37]. В представленных исследованиях наиболее часто выполнялась менее предпочтительная ручная сегментация [18–20, 22, 23, 27–29, 31–33]. Автоматические и полуавтоматические методы были применены только в пяти исследованиях [18, 19, 26, 27, 36].

Информативные радиомические признаки

Особенностью радиомических исследований является наличие достаточно большого изначального набора параметров, из которого отбираются наиболее информативные для решения поставленной задачи. Наиболее информативные радиомические признаки для дифференциальной диагностики ПВО — гистограммные и текстурные параметры опухолей.

Расширение набора радиомических параметров за счёт включения различных типов ВИ увеличивает мощность радиомических моделей дифференциальной диагностики ПВО. В семи исследованиях [19, 25, 28, 29, 31–33] проводилось сопоставление моделей на основе радиомических параметров одного типа ВИ с моделями, включавшими признаки различных типов ВИ. В шести из этих работ [19, 25, 29, 31–33] на основе сравнения информативности тестов было показано преимущество последних. Только в одном исследовании, Y. Han и соавт. [28], модель комбинации взвешенностей не всегда демонстрировала лучшие результаты.

При сравнении двух комбинированных моделей в исследовании J. Hu и соавт. [26] модель, содержащая расширенный спектр взвешенности (T2-ВИ, T1-ВИ, T1-CE, ИКД (карта измеряемого коэффициента диффузии), SWI (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости), несколько превосходила модель на основе T2-ВИ, T1-ВИ, T1-CE.

Преимущество моделей на основе нескольких типов взвешенностей объясняется тем, что они отражают разные аспекты опухолей. Так, T2-ВИ и T1-ВИ показывают степень гидротированности (количества жидкости) в опухоли, T1-CE — проницаемость гематоэнцефалического барьера, DWI и ИКД — клеточность новообразования, а SWI чувствительна к кровоизлияниям и петрификации. Именно поэтому интеграция параметров в рамках модели позволяет ей более полно отобразить морфологические характеристики и, соответственно, продемонстрировать лучший результат.

Значение параметров формы было ограничено, информативность данных параметров оценивалась в десяти исследованиях [21–23, 26–28, 31–33, 35]. Параметры формы были отобраны в качестве информативных в тех работах, в которых моделирование осуществлялось на основе одного типа ВИ [21–23, 27, 28, 35]. В трёх исследованиях [31–33] было показано, что при построении моделей, включавших несколько типов ВИ, параметры формы не были информативны. В исследовании J. Hu и соавт. [26] параметры формы были информативны и включены

в моделирование, но их удельный вес был не велик по сравнению с гистограммными и текстурными параметрами (модель включала 17 гистограммных и текстурных и 3 морфометрических параметра).

Метод математического моделирования

Для создания моделей в представленных работах использовались разнообразные методы математического моделирования. Наиболее частыми алгоритмами были:

- метод опорных векторов (SVM) — девять исследований [18, 21, 22, 25, 28, 30, 32, 33, 35];
- логистическая регрессия (LR) — десять исследований [19, 24, 27–29, 31–35];
- «случайный лес» (RF) — шесть исследований [18, 23, 26, 28, 33, 35].

Результаты классификации опухолей моделями на основе этих методов анализировались в трёх работах [18, 28, 33], которые показали противоречивые результаты. В исследовании Y.W. Park и соавт. [18] (алгоритмы RF и SVM) и работе J. Wei и соавт. [33] (алгоритмы LR, RF, SVM) методы показали сопоставимый уровень информативности. Однако в исследовании Y. Han и соавт. [28] в зависимости от метода моделирования результаты существенно варьировали (один из параметров информативности теста, Area Under Curve — AUC — варьировал от 0,628 до 0,922), при этом метод опорных векторов показывал более стабильные результаты.

Среди всех методов моделирования лучшие параметры информативности продемонстрировали LR [27] и SVM [35], где AUC составил 0,95.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование концепции радиомики показывает многообещающие результаты в дифференциальной диагностике ПВО. В то же время для внедрения в клиническую практику требуется большая методологическая строгость выполнения радиомических исследований: обязательная валидационная проверка, стандартизация методов сегментации, определение необходимого набора признаков и более обоснованный выбор методов математического моделирования. Перспективным для дальнейшего раскрытия потенциала радиомики в дифференциальном распознавании ПВО представляется использование гистограммных и текстурных параметров нескольких типов ВИ.

Результаты исследований проспективного дизайна с использованием автоматических методов сегментации и расширенного набора типов ВИ, а также созданием радиомических моделей, обеспечивающих мультиклассовую дифференциальную диагностику ПВО, способны заложить основы создания мощных инструментов цифровых систем поддержки принятия клинических решений, обеспечивающих, в том числе, выбор оптимальной тактики лечения пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.В. Капишников — концепция исследования, финальная вычитка и редактирование текста; Е.Н. Суворцев — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных.

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 вне мозговых 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

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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>

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

ВВЕДЕНИЕ

Структура рака щитовидной железы (ЩЖ) представлена пятью гистологическими типами:

- папиллярный (80–85%);
- фолликулярный (10–15%);
- медуллярный (5%);
- низкодифференцированный (1%);
- анапластический (0,1–0,2%).

Первые два типа относятся к высокодифференцированным формам рака и отличаются относительно благоприятным прогнозом. Удельный вес в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире составляет от 1 до 3% всех впервые выявленных случаев.

Среди узловых образований ЩЖ до 5% случаев (по некоторым данным — до 20%) приходится на рак [1], при этом среднегодовой темп прироста числа заболевших составляет 3%. С 2011 года заболеваемость увеличилась на 36%, со стабильно низкими показателями смертности [2]. Связано это, в первую очередь, с улучшением методов диагностики, в том числе — увеличением доступности и качества ультразвукового исследования.

Несмотря на хороший ответ на хирургическое лечение и радиойодтерапию (РЙТ), у 20% больных может выявляться рецидив заболевания, причём в таком случае в 8% наблюдений ставят неблагоприятный прогноз [1]. Смертность от рака ЩЖ в России за 2021 год составила 996 человек на 100 000 населения. За период с 2011 по 2021 год наблюдался статистически значимый прирост «грубого» показателя заболеваемости детей до 15 лет злокачественными новообразованиями ЩЖ (40%) [2].

Пациенты с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ), включая группу высокого риска рецидива, имеют в целом благоприятный профиль общей выживаемости: около 90–95% в случае ответа на терапию радиоактивным йодом [3]. Прогноз несколько хуже у пациентов с отдалёнными метастазами, неполным ответом после первого курса РЙТ и распространёнными формами заболевания: 10- и 5-летняя общая выживаемость таких пациентов составляет порядка 30% и 55% соответственно, по данным разных источников [3, 4], опухоль-специфическая выживаемость — около 30–65% [5]. По данным A. Hassan и соавт. [6], 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов промежуточного риска составляет 52%, у высокого риска — 17%. На данный момент отсутствует единый консенсус о причинах неполного ответа на РЙТ и прогрессирования рака ЩЖ, которые могут быть обусловлены комплексным взаимодействием множества факторов, включая методологию и принципы подготовки пациента к РЙТ. Поиск причин неполного ответа на терапию, разработка методов повышения качества жизни и подходов к лечению остаётся актуальной проблемой.

РЙТ относится к радикальному методу лечения ВДРЩЖ и является частью комбинированной терапии у пациентов с преимущественно промежуточным и высоким риском

рецидива заболевания (согласно критериям научных сообществ [7–11]). Целью радионуклидной терапии является абляция остаточной после тиреоидэктомии ткани ЩЖ, а также удаление опухолевой ткани и метастазов, способных накапливать йод-131 (I-131).

Эффективность РЙТ зависит от сочетания многих факторов, включая гистологический тип опухоли, размер первичной опухоли и/или метастазов, наличие локорегионарных и/или отдалённых метастаз, возраст пациента на момент постановки диагноза, гормональный статус ЩЖ на момент выявления ВДРЩЖ, тактику проведения РЙТ и др. Немаловажным критерием является соблюдение условий подготовки к проведению РЙТ с целью оптимизации захвата I-131 тиреоцитами остаточной ткани или опухолевыми клетками рака ЩЖ. Считается, что для адекватного захвата радиофармпрепарата клетками опухоли необходим достаточный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и низкое содержание йода в организме. Данные условия достигаются с помощью отмены тиреоидных гормонов или инъекции рекомбинантного человеческого тиреотропина альфа (рчТТГ), а также соблюдения йод-ограниченной диеты до проведения РЙТ. Однако нет единого мнения о сроках и строгости соблюдения данных рекомендаций относительно их влияния на отдалённые результаты терапии. В мировой практике (табл. 1) принятым стандартом для подготовки к РЙТ являются следующие шаги:

- отмена левотироксина натрия (ЛТ4) за 3–6 недель, либо;
- замена ЛТ4 на лиотиронин (ЛТ3) на 2 недели с последующей 2-недельной отменой;
- применение рчТТГ у лиц низкой и промежуточной группы риска рецидива/прогрессирования заболевания;
- йод-ограниченная диета на 1–4 недели (с достижением концентрации йода в разовой и/или суточной моче <50–100 мкг/л).

Учитывая современные тенденции, целесообразно рассмотреть вклад каждого пункта подготовки к РЙТ на качество жизни пациента, развитие побочных эффектов и эффективность РЙТ в отдельности.

ОТМЕНА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

В качестве первого метода подготовки к РЙТ применялась схема отмены ЛТ4 за 6 недель, однако такой режим приводил к выраженному гипотиреозу и развитию ассоциированных с ним побочных эффектов. В дальнейшем применялись различные вариации с целью улучшения качества жизни без ущерба эффективности РЙТ. Так, A. Golger и соавт., T. Davids и соавт. резюмировали о достаточной адекватности трёхнедельной отмены ЛТ4 для большинства пациентов [14, 15]. В качестве альтернативы может быть использован вариант с двухнедельной заменой ЛТ4 на ЛТ3 и последующей отменой ЛТ3 на тот

Таблица 1. Сравнительная характеристика требований и методов проведения радиойодтерапии различных научных сообществ

Рекомендации	Метод подготовки	Йод-ограниченная диета	рЧТТГ	ТТГ перед РЙТ	Концентрация йода
Российские клинические рекомендации [7]	отмена ЛТ4 за 4 недели или рЧТТГ (2 инъекции)	2 недели	не указано	>30 мМЕ/л	Не указана
European Association of Nuclear Medicine [8]	отмена ЛТ4 за 3–4 недели или ЛТ4/ЛТ3/рЧТТГ (2 инъекции)	1–2 недели	у пациентов низкого/промежуточного риска или off-label у пациентов с отдалёнными метастазами	>30 мМЕ/л	Адекватная: <100 мкг/л; Оптимальная: <50 мкг/л
American Thyroid Association [9]	отмена ЛТ4 за 3–4 недели или ЛТ4/ЛТ3/рЧТТГ (2 инъекции)	1–2 недели	у пациентов низкого/промежуточного риска	>30 мМЕ/л	Адекватная: <100 мкг/л; Оптимальная: <50 мкг/л
European Thyroid Association [10]	отмена ЛТ4 за 3–4 недели или ЛТ4/ЛТ3/рЧТТГ (2 инъекции), предпочтительнее — рЧТТГ	Может быть назначена диета, но её польза не доказана однозначно. Рекомендовано отменить йодсодержащие лекарственные препараты.		>30 мМЕ/л	Адекватная: <100 мкг/л; Оптимальная: <50 мкг/л
European Society for Medical Oncology [11]	отмена ЛТ4 за 4–5 недель или рЧТТГ (2 инъекции)	не указано	не указано	>30 мМЕ/л	Не указано
British Thyroid Association [12]	отмена ЛТ4 за 4 недели или ЛТ4/ЛТ3/рЧТТГ (2 инъекции)	1–2 недели	не рекомендовано у пациентов с отдалёнными метастазами, при массивном распространении опухоли за пределы капсулы щитовидной железы	>30 мМЕ/л	Не указана
The National Comprehensive Cancer Network [13]	отмена ЛТ4 за 4–6 недель или рЧТТГ (2 инъекции)	10–14 дней	не одобрен у пациентов с отдалёнными метастазами	>30 мМЕ/л	<100 мкг/сут.

же срок. Однако, по данным некоторых исследований, этот метод не несёт в себе дополнительных преимуществ относительно качества жизни пациентов [16, 17], а иногда может потенцировать побочные эффекты от приёма ЛТЗ [18]. Ограниченная доступность препаратов трийодтиронины на российском рынке и вышеперечисленные факторы могут сделать данный вариант подготовки менее удобным для пациентов.

Несмотря на предложенные методы, четырёх недель отмены ЛТ4 или двух недель отмены ЛТЗ достаточно для развития клинически значимого гипотиреоза, сопровождающегося ассоциированными с ним побочными эффектами, значительно снижающими качество жизни пациентов. Кроме того, пациенты, находящиеся на супрессивной терапии, могут проявлять меньшую толерантность к симптомам гипотиреоза. Было показано, что признаки гипотиреоза, отражающиеся на качестве жизни, начинают прогрессировать спустя 2 недели после прекращения приёма супрессивной терапии у большинства пациентов [19]. При анализе данных с помощью опросников также отмечалось ухудшение качества жизни через 2 недели после прекращения приёма ЛТ4 [20].

Активно обсуждается вопрос об уменьшении времени отмены ЛТ4 до 2–3 недель, что может быть настолько же эффективно как в достижении целевого уровня ТТГ, так и в отдалённых результатах лечения.

В исследовании Y. Liel и соавт. в группе из 13 пациентов концентрация ТТГ >30 мМЕ/л была достигнута у всех пациентов спустя, в среднем, 17 дней после отмены ЛТ4, при этом наблюдался экспоненциальный характер увеличения ТТГ [21].

R. Luna и соавт. — при исследовании уровня ТТГ в группе, состоявшей из 34 пациентов — на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день после прекращения приёма ЛТ4 получили в среднем значения 20, 46, 75 и 112 мМЕ/л соответственно, что соответствует линейному характеру увеличения ТТГ. Так, 75% пациентов через 2 недели достигли ТТГ выше 30 мМЕ/л, 100% пациентов достигли такой концентрации ТТГ спустя 3 недели отмены [19].

A. Piccardo и соавт. продемонстрировали, что ответ на РИТ в группе с отменой ЛТ4 за 2 недели (85 пациентов), и за 4 недели (137 пациентов), не отличался: 82% за 3–4-летний срок наблюдения. При этом не было выявлено влияния уровня ТТГ перед РИТ на неполный терапевтический ответ [22]. Другие авторы пришли к подобным выводам [23, 24].

В качестве альтернативного метода P.W. Rosário и соавт. предложили схему с редукцией дозы ЛТ4 до 0,8 мг/(кг×сут) за 6–8 недель до РИТ, что ассоциировалось с нивелированием гипотиреоза, возникающего на фоне отмены, а также позволило избежать применения дорогостоящего рЧТТГ. Так, среди 24 пациентов на классическом протоколе 71% отметили ухудшение самочувствия, тогда как среди 27 пациентов на редуцированном протоколе только у 23% отмечались симптомы

гипотиреоза. Лабораторные показатели также были лучше среди пациентов второй группы. Повышение креатинина отмечено в 63% случаев по классическому протоколу по сравнению с 30% на редуцированной схеме, при этом 60% пациентов заметили разницу в различных методах подготовки, и 100% отдали бы предпочтение редуцированному протоколу при повторной необходимости стимуляции ТТГ. Эффективность РИТ составила 75% и 79% соответственно в группах с редуцированным и классическим протоколом [25].

Данный протокол не получил большой огласки среди клиницистов других стран, так как исследование было лимитировано небольшой выборкой пациентов и предшествующей РИТ. Тем не менее, метод может быть рассмотрен в рамках подготовки пациентов низкого и промежуточного риска к диагностическим процедурам и РИТ, что требует дальнейших исследований.

Оптимизация подготовки пациентов к РИТ является актуальным направлением исследований. Из представленных выше работ следует, что длительность отмены ЛТ4 может быть сокращена до 2–3 недель без ущерба для эффективности РИТ. Это может привести к снижению риска развития клинически значимого гипотиреоза и улучшению качества жизни пациентов, так как признаки гипотиреоза у большинства пациентов начинают прогрессировать спустя 2 недели после прекращения приёма ЛТ4.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА >30 ММЕ/Л — УСТАРЕВШАЯ ДОГМА?

Существует дискуссия относительно оптимальной концентрации ТТГ перед проведением РИТ остаточной ткани ЩЖ. Предполагается, что эффективность захвата радиофармпрепарата I-131 опухолью и остаточной тканью ЩЖ зависит от уровня экспрессии натрий-йодного симпортера (НИС), который в свою очередь зависит от концентрации ТТГ [26, 27]. В исследовании Д.Ю. Семенова и соавт. [28] было показано, что среднее значение экспрессии НИС на мембране клеток ВДРЩЖ не превышает 4,5%, а максимальное доходит до 10%, тогда как в нормальной ткани ЩЖ уровень экспрессии составлял 30–50%. Более чем 60% больных с рецидивом ВДРЩЖ имели уровень экспрессии НИС менее 1%. Низкая экспрессия НИС, согласно теории, может являться независимым прогностическим фактором риска рецидива и тяжести заболевания, однако требуются дальнейшие исследования по данной теме.

S.J. Edmonds и соавт. в 1977 году впервые пришли к выводу, что адекватный захват I-131 опухолью невозможен при ТТГ <30 мМЕ/л, и с тех пор данная отрезная точка используется как показатель адекватной подготовки пациента к проведению РИТ, также являясь эталоном в большинстве последующих исследований. При этом стоит отметить, что в этом исследовании не все пациенты достигли адекватного захвата I-131 при «целевых»

значениях ТТГ, размер выборки был небольшим, а также были включены пациенты с отдалёнными метастазами РЩЖ, что могло оказать большее влияние на захват радиофармпрепарата, чем концентрация ТТГ. Наконец, данные исследования не были подвергнуты статистическому анализу, что не позволяет считать окончательные выводы однозначными [26].

В недавнем исследовании, опубликованном в 2021 году, J. Xiao и соавт. сообщают, что группа пациентов с концентрацией ТТГ 30–70 мМЕ/л показала лучшие результаты лечения в сравнении с группой пациентов с концентрацией ≤ 30 мМЕ/л на момент РИТ. Более того, показатели эффективности РИТ в группе с ТТГ >70 мМЕ/л не отличались от таковых в группе с концентрацией ТТГ 30–70 мМЕ/л [29]. Тем не менее, стоит отметить, что из статистического анализа были исключены пациенты высокой группы риска рецидива заболевания, которые составляли большинство пациентов группы с ТТГ <30 мМЕ/л и могли заведомо хуже отвечать на терапию ввиду стадии рака ЩЖ. Таким образом, нельзя статистически достоверно утверждать о меньшей эффективности РИТ исходя из значений ТТГ. Также интересным результатом является то, что 76% пациентов достигли уровня ТТГ ~ 70 мМЕ/л к концу 4-й недели отмены ЛТ4, при этом у 46% концентрация ТТГ составляла >100 мМЕ/л. Авторы пришли к выводу, что, ввиду отсутствия дополнительной пользы от достижения концентрации ТТГ >70 мМЕ/л (вероятно, вследствие наличия определённого порога экспрессии рчТТГ в опухолевой клетке), сроки отмены тиреоидных гормонов могут быть сокращены.

T. Zhao и соавт. также сообщают о необходимости достижения концентрации ТТГ >30 мМЕ/л у пациентов низкого и промежуточного риска, однако исследование имеет свои ограничения: ретроспективный анализ, вариабельность активности I-131 (1,1–5,5 ГБк), малая выборка пациентов с ТТГ <30 мМЕ/л, короткий период наблюдения [30].

В отличие от приведённых выше исследований, существует альтернативное мнение об отсутствии необходимости достижения концентрации ТТГ >30 мМЕ/л.

Так, Z. Hasbek и соавт. — при наблюдении за 34 пациентами со средней медианой концентрации ТТГ $19,5 \pm 6,0$ мЕд/л и 227 пациентами с ТТГ >30 мМЕ/л — отметили, что отсутствие эффекта от РИТ было у одного пациента из первой группы, и у 11 — из второй группы, что не являлось статистически значимым. У пациентов без ответа на терапию регистрировалось значительное повышение тиреоглобулина и наличие локорегионарных и отдалённых метастазов. Авторы пришли к выводу, что концентрация ТТГ не является единственным и абсолютным фактором успешного ответа на РИТ, в то время как возраст пациента на момент постановки диагноза (>45 лет), наличие метастазов, концентрация тиреоглобулина и объём остаточной тиреоидной ткани должны рассматриваться как возможные критерии низкой эффективности РИТ [31]. К подобным выводам пришла команда исследователей из Германии: уровень ТТГ на момент абляции не повлиял на % успешной абляции, безрецидивную выживаемость и опухоль-специфическую смертность (рис. 1) [32].

При ретроспективном анализе 1873 пациентов без признаков отдалённого метастазирования, проходивших РИТ, не было выявлено статистически значимого влияния концентрации ТТГ на эффективность РИТ, безрецидивную выживаемость или смертность, связанную с ВДРЩЖ. РИТ была эффективной у 230 из 275 пациентов с ТТГ <30 мМЕ/л и у 1359 из 1598 пациентов с ТТГ >30 мМЕ/л. На момент абляции статистически значимое влияние на неполный ответ при РИТ оказывали такие факторы, как:

- активность I-131;
- гистологические характеристики;
- пол пациента;
- T-стадия;
- наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы;
- концентрация тиреоглобулина.

Отсутствие метастазов, низкая концентрация тиреоглобулина, меньший размер опухоли, высокая активность I-131 и женский пол были идентифицированы как независимые факторы успешной РИТ. Авторы также отмечают,

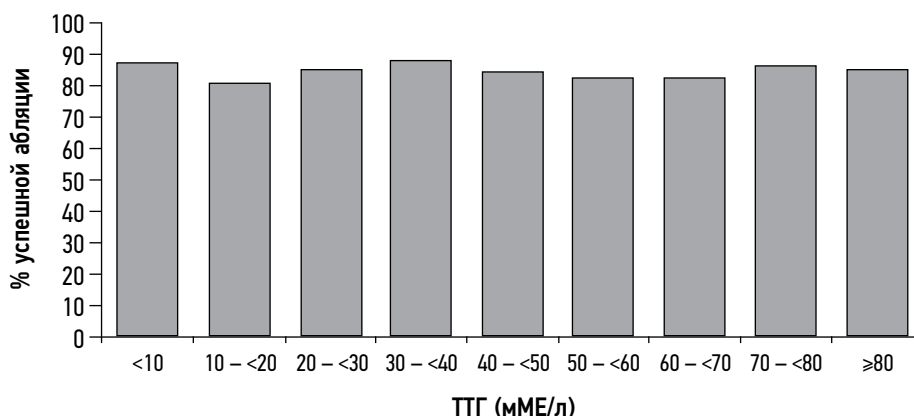


Рис. 1. Процент пациентов с успешной абляцией относительно уровня тиреотропного гормона на момент терапии I-131

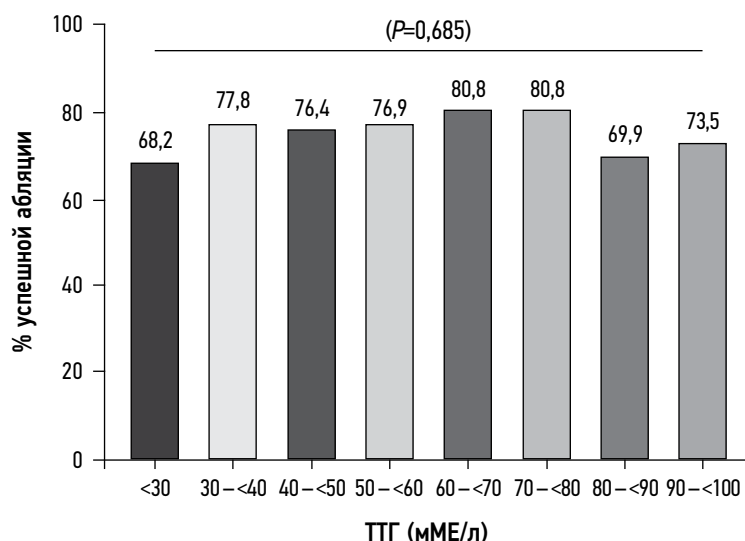


Рис. 2. Процент пациентов с успешной абляцией остаточной ткани щитовидной железы I-131 относительно уровня тиреотропного гормона. В 8 подгруппах — без статистической значимости.

что концентрация ТТГ стимулируется медленнее у пациентов:

- с метастатическим заболеванием;
- в более старшем возрасте;
- женского пола [32, 33].

При отсутствии увеличения концентрации ТТГ до общепринятых целевых значений (>30 мМЕ/л) у данной группы пациентов спустя 3 недели, дальнейшее пролонгирование отмены тиреоидных гормонов было нецелесообразно.

К похожим выводам пришли N. Ju и соавт. (рис. 2) [34].

Медленная стимуляция ТТГ, вероятно, связана с влиянием эстрогенов на уровень экспрессии мРНК бета-субъединицы ТТГ, приводя к его супрессии в условиях гиперэстрогении [35]. Однако данный механизм регулирования концентрации ТТГ, так же как и теория о влиянии эстрогенного статуса организма на частоту встречаемости и прогрессирование ВДРЩЖ, не до конца изучены и требуют дальнейших исследований [36–38].

Таким образом, существует ряд факторов, которые могут существенно влиять на успешность РЙТ при ВДРЩЖ. Они требуют внимания и индивидуального подхода, и на их фоне главенствующая роль «целевой» концентрации ТТГ >30 мЕд/л может быть в действительности преувеличена. Исследование проведения РЙТ в условиях концентрации ТТГ <30 мМЕ/л позволит изменить взгляды на современные аспекты подготовки к РЙТ в сторону её большей безопасности при эквивалентной эффективности.

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ТИРЕОТРОПИН АЛЬФА

В 1987 году из человеческого ТТГ клеточной культуры FRTL-5 яичников китайских хомячков был получен рчТТГ. В 1998 году — одобрено использование рчТТГ в США, в 2001 году — в Европе в качестве подготовки

к диагностическим исследованиям с радиоактивным йодом. Позднее рчТТГ был одобрен в качестве альтернативы отмены тиреоидных гормонов при подготовке пациентов к РЙТ:

- в Европе — с 2005 года;
- в США — с 2007 года;
- в России — с 2018 года.

В многочисленных исследованиях рчТТГ доказал свою сопоставимую эффективность с отменой тиреоидных гормонов в качестве подготовки к послеоперационной РЙТ [39–43]. Тем не менее, остаётся открытым вопрос о возможности применения рчТТГ в рамках РЙТ у пациентов высокого риска рецидива рака ЩЖ и при лечении отдалённых метастазов. Ранее были задокументированы несколько случаев неэффективности РЙТ у пациентов высокого риска при подготовке с рчТТГ, при этом повторные курсы РЙТ на фоне отмены тиреоидных гормонов были успешными [44–46].

Один из предполагаемых механизмов — отличие действия рекомбинантного гормона от эндогенного ввиду большего сialiнирования молекулы, различия в степени гликозилирования рецептора ТТГ, а также поликлональности опухолей, которая может развиваться с увеличением курсов РЙТ [46].

В настоящее время рассматривается вопрос о более значимом влиянии дозо- и время-зависимого эффекта ТТГ (иначе говоря, площади под кривой) на захват радиофармпрепарата и исход лечения, чем «отрезной точки» в 30 мМЕ/л. A. Vrachimis и соавт. предположили, что это может являться одним из лимитирующих факторов применения рчТТГ [32].

Несмотря на это, данные последних лет указывают на одинаковую эффективность использования рчТТГ у пациентов не только низкой и промежуточной, но и высокой группы риска. Так, в ретроспективном исследовании

J. Нуго и соавт., проведённом на 586 пациентах (321 подготовлены методом отмены ЛТ4, 265 — с использованием рЧТТГ), включая промежуточную и высокую группы риска рецидива, было показано, что клинические исходы в долгосрочной перспективе с медианой наблюдения 9 лет не различались. Более того, в краткосрочной перспективе (медиана 2,5 года) группа на отмене показала статистически более высокую вероятность неполного ответа на первичную РИТ, чем группа с рЧТТГ (47% против 39%, $p=0,03$), с большей частотой необходимости повторного хирургического вмешательства или курса РИТ (37% против 29%, $p=0,05$). С экономической точки зрения, применение рЧТТГ потенциально может сократить период активного динамического наблюдения за пациентами с признаками персистенции и/или рецидива заболевания [41], снизить экономические затраты государства [47–51], в том числе с вероятностью 70%-го достижения экономической выгоды при снижении стоимости рЧТТГ на 30% [52].

Аналогичные результаты как минимум одинаковой эффективности применения рЧТТГ в группе промежуточного и высокого риска были получены и другими исследователями [53–59].

В настоящее время American Thyroid Association в своих рекомендациях по лечению ВДРЩЖ не рекомендует использование препарата у пациентов высокого риска рецидива [9]. В рекомендациях European Association of Nuclear Medicine допускается возможность применения off-label у пациентов с наличием отдалённых метастазов [8].

Применение рЧТТГ сопряжено с меньшей выраженностью побочных эффектов. Остаётся некая настороженность относительно использования препарата

у пациентов с метастазами в центральную нервную систему, поскольку резкая стимуляция ТТГ может привести к их росту/увеличению и к выраженной клинической симптоматике [60].

В исследовании на 88 пациентах, подготовленных к РИТ методом отмены тиреоидных гормонов и с применением рЧТТГ (51 и 37 соответственно), 10-летняя выживаемость составила 62% и 73%. Таким образом, применение рЧТТГ не было ассоциировано с худшими результатами лечения или прогнозом [61].

В табл. 2 суммированы основные преимущества и недостатки использования рЧТТГ, а также целевая группа пациентов для его применения.

Несмотря на неоднозначные мнения об использовании рЧТТГ в группе высокого риска рецидива, потенциальным преимуществом может являться более выраженное повышение ТТГ за короткий промежуток времени. Как известно, у пациентов с метастазами более низкая экспрессия НИС, что может потребовать более высокой концентрации ТТГ для захвата I-131 клетками опухоли, к тому же длительная подготовка методом отмены тиреоидных гормонов может негативно отразиться на онкологическом прогнозе — привести к прогрессированию [62–64].

В исследовании И.И. Дедова и соавт. [65] было показано, что у 70% после второй инъекции рЧТТГ концентрация ТТГ составляла >100 мМЕ/л, однако на данный момент нет исследований об оптимальном уровне ТТГ среди пациентов высокого риска и его вкладе в эффективность лечения.

Отдельно стоит рассмотреть преимущества рЧТТГ перед отменой ЛТ4 в рамках влияния на органы риска, которые будут рассмотрены далее.

Таблица 2. Преимущества и недостатки использования рекомбинантного человеческого тиреотропина альфа и предпочтительные показания к назначению

Преимущества	Недостатки	Целевая группа
<p>Нивелирование фазы гипотиреоза — возможность снизить побочные эффекты на некоторые органы риска;</p> <p>Лучшее качество жизни по сравнению с пациентами на отмене до и после РИТ;</p> <p>Короче период подготовки к РИТ/диагностическим исследованиям;</p> <p>Меньше риск повреждения слюнных желёз;</p> <p>Снижение радиологической нагрузки на организм в целом (за счёт отсутствия изменения СКФ) и риска повреждения костного мозга;</p> <p>Меньшие возможные сроки госпитализации</p>	<p>Стоимость</p> <p>Выше частота поражения протоков слёзных желёз;</p> <p>Отсутствие достаточного количества данных об использовании у пациентов с отдалёнными метастазами</p>	<p>Пожилкой возраст;</p> <p>Хронические заболевания органов-мишеней, имеющие риск обострения на фоне декомпенсированного гипотиреоза (хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца II и выше ФК, инфаркты/инсульты в анамнезе, ХОБЛ, гепатит, ревматоидный артрит, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, психические заболевания, хронический панкреатит, иммунодефицитные состояния и др.);</p> <p>Пациенты с единственной/трансплантированной почкой;</p> <p>Пациенты с нарушением углеводного обмена, ожирением;</p> <p>Пациенты с инфекциями/заболеваниями ротовой полости, анамнезом сиалоаденитов, конкрементов в протоках слюнных желёз;</p> <p>Плохо контролируемая артериальная гипертензия;</p> <p>Неалкогольная жировая болезнь печени, заболевания печени в стадии декомпенсации</p>

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗНЫХ ПРОТОКОЛОВ ПОДГОТОВКИ, ПУТИ РЕШЕНИЯ

В процессе подготовки к РИТ пациенты на момент отмены тиреоидных гормонов находятся в стадии выраженного ятрогенного гипотиреоза, сопровождающегося ухудшением качества жизни и развитием побочных эффектов на органы-мишени. Подобные эффекты опосредованы наличием рецепторов к ТТГ не только в тканях ЩЖ, но и на мембранах адипоцитов, фибробластов, остеокластов, лейкоцитов, моноцитов, а также в амиокардиоцитах, эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов, включая приносящую клубочковую артериолу [66].

Со стороны кардиоваскулярной системы отмечается:

- снижение фракции выброса;
- диастолическая дисфункция левого желудочка в покое;
- увеличение общего периферического сопротивления сосудов;
- эндотелиальная дисфункция.

Всё это может вносить вклад в ухудшение коррекции артериальной гипертензии у пациентов с гипертонической болезнью [67]. Ввиду снижения фильтрационной функции почек замедляется клиренс адреналина, норадреналина, кортизола [68]. В двух исследованиях сообщалось о повышении уровня гомоцистеина [69, 70]. Подобные изменения могут вносить вклад в развитие и прогрессирование кардиоренального континуума. У тиреоидэктомированных пациентов, принимающих антикоагулянты, отмечается обратная корреляция между уровнем ТТГ и МНО в период отмены ЛТ4, что может потребовать проведения дополнительного мониторинга показателей параметров свёртывающей системы крови, с целью своевременной коррекции терапии.

Неоднократно сообщалось о негативном влиянии на печень: у пациентов на фоне отмены тиреоидных гормонов фиксировались повышенные показатели активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы [71, 72], при этом применение рЧТГ не сопровождалось нарушением печёночных функций [71]. Липидный обмен нарушался в сторону дисбаланса липопротеинов высокой плотности [67, 73]. Это связано с тем, что недостаток тиреоидных гормонов приводит к снижению экспрессии рецепторов к липопротеинам высокой плотности [74] и, следовательно, к увеличению их концентрации, а также к росту общего холестерина плазмы крови [73]. Была установлена определённая связь между дисфункцией ЩЖ и аффективными расстройствами [75]. При этом контроль заболевания ухудшался при нарастании интенсивности гипотиреоза, что, вероятно, может быть связано со сниженным кровообращением в головном мозге, а также диффузным [76] и/или регионарным [77] снижением клиренса глюкозы. Возможно потенцирование симптомов депрессии, наиболее часто сопровождающей гипотиреоз,

ввиду недостаточной способности клеток мозга получать адекватное количество кислорода и глюкозы из крови [78].

Причинами нарушения углеводного обмена может быть удлинение эвакуаторной способности желудка и редуцированный транспорт глюкозы печенью, что приводит к нарушению как постпрандиальной, так и тощаковой гликемии [79].

Имеются данные о влиянии тиреоидных гормонов на модулирование иммунного ответа [80], что в стадии гипотиреоза может привести к увеличению инфекционной заболеваемости. Особое внимание уделяется угнетению почечных функций, доказанному в многочисленных исследованиях [71, 81–87], в том числе возникающему на фоне отмены ЛТ4, но не при использовании рЧТГ. В одном исследовании сообщалось о снижении перфузии почек по данным доплер-ультразвукового исследования при применении рЧТГ. Однако оно проводилось на небольшой выборке пациентов, на 5-е сутки после инъекции препарата [66].

Были описаны случаи гипонатриемии на фоне соблюдения йод-ограниченной диеты [88–91], факторами риска которой являются:

- пожилой возраст;
- приём тиазидных диуретиков;
- длительная продолжительность йод-ограниченной диеты;
- длительное состояние гипотиреоза;
- наличие множественных метастазов, которые могут вносить вклад в развитие синдрома неадекватной выработки антидиуретического гормона, приводя к его чрезмерному повышению [93, 94].

Стоит отметить, что распространённой причиной гипонатриемии было самостоятельное ограничение пациентами поваренной соли ввиду низкой осведомлённости о принципах йод-ограниченной диеты.

В исследовании I. Horie и соавт., у 5% пациентов развивалась гиперкалиемия, коррелирующая с возрастом (старше 60 лет) и приёмом ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, что потенциально может также быть связано со скомпрометированными почечными функциями при длительной отмене ЛТ4 [93].

Интересно, что выбор метода подготовки к РИТ также может влиять на частоту и интенсивность побочных эффектов уже после воздействия I-131. Так, органы, экспрессирующие НИС, обладают способностью накапливать I-131, что в некоторых случаях может привести к их повреждению.

Согласно опыту клинического наблюдения нашего центра, а также публикаций по миру, более 20–30% повреждений приходится на слюнные железы [94–97]. Пациенты могут отмечать изменение вкуса, инфекции, вовлечение лицевого нерва, стоматиты, кандидозы. Первым симптомом, как правило, является отёк железы обструктивного характера, возникающий в результате сужения

просвета протока на фоне воспалительного процесса. В целях предотвращения развития сиалоаденита использовались многие методы, включая применение холиномиметиков, сиалогогов, цитопротекторов (амифостин), массаж слюнных желёз; однако эффективность была недостаточной [97–100]. Более того, использование сиалогогов в первые сутки после РЙТ приводят к увеличению дозы радиации на ~28% в слюнных железах, в связи с чем не рекомендуется использование лимона/сосательных конфет/прочих сиалогогов в первые сутки после терапии [99, 102]. В отсутствие лечения только 54% пациентов не имели хронического сиалоаденита по истечении 6 лет наблюдения [100], что подчёркивает необходимость поиска новых мер профилактики сиалоаденитов.

В исследовании А. Трухина и соавт., применение рЧТТГ было ассоциировано с большей частотой наблюдения накопленного радиофармпрепарата в слёзных протоках в сравнении с 4-недельной отменой ЛТ4 [102]. По данным других авторов, применение рЧТТГ на ~20% уменьшало число случаев острого сиалоаденита после РЙТ [103], которые могут составить лишь 6,7% в течение последующего года [104].

Среди побочных эффектов РЙТ, не получивших широкой огласки, но, на наш взгляд, требующих особого внимания, следует упомянуть развитие вторичной лейкемии после проведённой абляции. Было проанализировано 148 215 пациентов; риск развития острого и хронического миелобластного лейкоза в первые 3 года был выше и статистически значим у пациентов, прошедших первичную РЙТ по поводу дифференцированного рака ЩЖ в сравнении с теми, кто подвергся только хирургическому лечению. Хотя риск острого миелобластного лейкоза быстро снижается до исходного уровня к 3 годам после РЙТ, риск хронического миелобластного лейкоза оставался повышенным в течение 10 лет [105].

Ещё одним неоднозначным выводом является увеличение числа стабильных хромосомных aberrаций у пациентов после назначения низкой дозы активности радиофармпрепарата I-131, которые персистировали дольше у пациентов на отмене ЛТ4 по сравнению с применением рЧТТГ [106]. Для клинической интерпретации полученных результатов требуются более длительные наблюдения и детальный поиск причинно-следственных связей.

Таким образом, на этапе подготовке к РЙТ, а также при наблюдении за пациентами клиницист, вероятно, должен проявлять большую настороженность в отношении пациентов с наличием:

- гипертонической болезни;
- иммунодефицита;
- умеренно-выраженных нарушений функций печени и/или почек;
- нарушений электролитного и/или углеводного обмена;
- аффективных расстройств;
- иных описанных ранее состояний.

Одним из методов предупреждения развития и уменьшения тяжести побочных эффектов восприимчивых органов, ассоциированных с гипотиреозом, является предпочтительное использование рЧТТГ у восприимчивых к осложнениям гипотиреоза пациентов, а также их обучение основным принципам соблюдения йод-ограниченной диеты и режима в период проведения РЙТ.

ЙОД-ОГРАНИЧЕННАЯ ДИЕТА

Согласно накопленным к настоящему времени данным, считается, что степень захвата йода опухолевыми и не изменёнными клетками ЩЖ определяется несколькими факторами:

- объёмом остаточной тиреоидной ткани;
- адекватной стимуляцией ТТГ;
- экспрессией НИС;
- медианной концентрацией йода на момент терапии [107].

По данным ранних исследований, поглощение йода остаточной тиреоидной тканью увеличивается в 2–3 раза у пациентов после йод-ограниченной диеты [108, 109], что может повлиять на эффективность РЙТ. Большинство научных сообществ придерживается следующих критериев подготовки пациента к РЙТ: оптимальный уровень экскреции йода (UIE) — <50 мкг/л [8–10], адекватный — <100 мкг/л [8]. Однако отсутствуют чёткие критерии продолжительности и интенсивности соблюдения диеты с ограничением йода.

В поисках ответа на вопрос о необходимости соблюдения йод-ограниченной диеты были проведены несколько исследований, в том числе работа J. Tala и соавт., вызвавшая определённый диссонанс в научном сообществе. Авторы не нашли взаимосвязь между уровнем йода в моче и эффективностью РЙТ, а также указывают на отсутствие различий между группами пациентов с содержанием йода в моче >100 мкг/л и <100 мкг/л. Однако следует учесть, что исследование проводилось в умеренно-дефицитном регионе (Сиена, Италия), отсутствовала достаточная выборка пациентов с высоким содержанием йода в организме, различалась и доза радиоактивности I-131, которая могла привести к большему вкладу в клинические исходы РЙТ, чем умеренный дефицит йода [110].

Действительно, неоднозначным остаётся вопрос об оптимальном содержании йода в организме, после которой подготовка пациента к РЙТ считается адекватной.

Так, в исследовании M. Lee и соавт. не было найдено различия в эффективности РЙТ в группах умеренного и лёгкого йододефицита [111]. A.E. Tobey и соавт. показали, что между группами с уровнем йода менее 50/100/150 мг/сут. отсутствовала значимая разница в эффективности РЙТ, однако риск прогрессирования заболевания оказался выше у пациентов с концентрацией йода в моче >200 мг/сут. Это первое исследование, которое оценивало взаимосвязь йодного статуса организма

перед РИТ и клинический исход в долгосрочной перспективе с медианой наблюдения в 3,7 года [112]. К подобным выводам пришли и другие авторы [45, 107, 113]. Однако у L.F. Morris и соавт., напротив, успешность РИТ не различалась между группами с йод-ограниченной диетой и без неё [114].

Следующим актуальным вопросом является необходимая продолжительность диеты. Наиболее распространённый рекомендуемый период — 1–2 недели, однако подходы и протоколы йод-ограниченной диеты различаются в разных странах. Конкретизировать сроки и интенсивность диеты не предоставляется возможным ввиду различий в йодной обеспеченности регионов. Двухнедельная диета с ограничением йодсодержащих продуктов может отразиться на качестве жизни пациентов, социальном функционировании, риске возникновения гипонатриемии. Однако в регионах с избыточным потреблением йода 2 недели могут оказаться более предпочтительными для достижения адекватного предабляционного уровня йода в организме [107, 115–117]. Немаловажным моментом является надлежащее информирование пациентов о базовых аспектах йод-ограниченной диеты. Так, в исследованиях, где проводилось минимальное обучение пациентов совместно с диетологами/нутрициологами или диетическими медсёстрами, с выдачей раздаточных материалов, в некоторых случаях с предоставлением 3–7 дневного меню, отмечались лучшие результаты в % снижения йода относительно базового уровня [112, 117–119].

В исследованиях, которые проводились в регионах с умеренным дефицитом или адекватным потреблением йода, оптимального уровня удавалось достичь спустя неделю йод-ограниченной диеты [118, 120], а по данным M.J. Pluijmen и соавт. и V.L. Dekker и соавт. — через 4 дня [113, 121]. Некоторые работы, проведённые в регионах с высоким потреблением йода, также показали эффективность недельной йод-ограниченной диеты [111, 112, 118, 119].

Ограничениями многих исследований, кроме работы A.E. Tobeu и соавт. [112], является их проведение на пациентах низкого и промежуточного риска, что не позволяет в полной мере оценить краткосрочные и долгосрочные результаты для пациентов высокого риска. Следует заметить, что в работах, проведённых в странах с умеренным дефицитом йода (например, Италия), при медиане содержания йода в моче 95 мкг/л у пациентов на отмене ЛТ4 разброс показателей составлял от 25 до 1890 мкг/л, что в индивидуальных случаях может отразиться на эффективности лечения. Примечательно, что в данном исследовании пациентам не приписывалась йод-ограниченная диета ввиду йод-дефицитного статуса региона, а пациенты высокого риска были исключены из анализа.

Исследование йодного статуса пациента перед РИТ является одним из методов персонализации лечения. В каждом конкретном случае, в том числе в группе

высокого риска рецидива/прогрессирования заболевания, должно уделяться особое внимание достижению оптимального йодного пула перед проведением РИТ, поскольку каждый фактор в рамках процесса подготовки к лечению, включая йодный статус, может повлиять на успешность лечения. Основные исследования на данную тему освещены в табл. 3.

Рассматривая вопрос о соблюдении более строгого или менее строгого протокола йод-ограниченной диеты, не было найдено однозначно убедительных данных в пользу строгой диеты как в степени снижения йода, так и в эффективности РИТ, в то время как более строгий протокол может быть более сопряжён со сниженным качеством жизни и психологическим дискомфортом пациента. Таким образом, выбор конкретного протокола подготовки будет зависеть от возможностей конкретного центра проводить информирование/обучение пациентов, наличия коморбидной патологии и изначального йодного статуса региона.

В Российских клинических рекомендациях 2020 года упоминается о двухнедельной йод-ограниченной диете. Учитывая йодный статус региона и данные мировой практики, длительность диеты может быть сокращена до 4–7 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день сохраняется неоднозначное мнение среди специалистов относительно показаний к проведению адъювантной РИТ пациентам низкого и промежуточного риска рецидива, которые составляют большую часть пациентов с ВДРЩЖ. Применение РИТ несёт потенциальный риск осложнений для пациента, что требует оценки клинической пользы в каждом конкретном случае, а это возможно только при помощи динамической стратификации риска рецидива рака ЩЖ. Приведённые в литературе исследования за 80-летнюю историю метода показывают гетерогенность вариантов подготовки и лечения ВДРЩЖ, которые формируют современный взгляд на РИТ.

Для пациентов низкого/промежуточного риска проведение РИТ в условии гипотиреоидного статуса с уровнем ТТГ <30 мМЕ/л может нивелировать риски, связанные с гипотиреозом и ассоциированными с ним осложнениями. На сегодняшний день имеются ограниченные, но методологически обоснованные исследования об отсутствии необходимости достижения предабляционного уровня ТТГ >30 мМЕ/л, а также об эффективности двухнедельной отмены ЛТ4 (в сравнении с четырёхнедельной) для индукции гипотиреоидного статуса. Для экстраполяции результатов на группу пациентов высокого риска требуется проведение дальнейших исследований. Теоретически, могут потребоваться более высокие уровни ТТГ для стимуляции НИС и повышения качества проводимой терапии. Предпочтительным препаратом для использования в данной

Таблица 3. Сравнительная характеристика йод-ограниченной диеты и её эффективности в странах с разным йодным статусом регионов

1	2	3	4	5	6	7
Исследование	Выборка пациентов (детали)	Характеристики низкоiodной диеты (НИД)	Инструментарий	Метод оценки концентрации йода / эффективности РИТ	Результаты (влияние на исход РИТ, % снижения пула йода в организме)	Ограничения исследования
Бразилия; умеренно-высокое потребление йода						
R.P. Radovani и соавт., 2015 г. [122]	n=125*	НИД — 15 дней, n1=79; НИД — 30 дней, n2=46	+	24-UIE	p1: M=99 мг/л (снижение на 60%); p2: M=80 мг/л (снижение на 70%)	*Большая часть пациентов исключена ввиду трудности соблюдения протокола (исходно n=306)
Корея; избыточное потребление йода						
S.U. Sohn и соавт., 2013 г. [107]	n=295 (единица активность I-131 — 1100 МБк)	НИД — 2 недели	+++	UIE в разовой порции мочи с коррекцией на Кр	Успешная абляция: 74,9% (221/295); в группе с UIE <66 мкг/г (соотношение I/Кр) результаты лучше, чем в группе с UIE >66 мкг/г: 81% против 67%, p=0,03; значимо ниже результаты в группе с UIE >250 мкг/г (p <0,05)	Ретроспективный анализ; исключены пациенты с отдалёнными и шейными метастазами, что могло повлиять на статистику исходов РИТ; без учёта антител к тиреоглобулину
I.D.K.S. Yoo и соавт., 2012 г. [115]	n=161: n1(СНИД)=90; n2(УНИД)=71	СНИД/УНИД — 2 недели	++	UIE не измерялся	Успешная РИТ: СНИД — 75,8%, УНИД — 80,3% (p=0,48)	Исключались пациенты с отдалёнными метастазами; отсутствует информация о пациентах на подготовке тиреотропного альфа
H.K. Kim и соавт., 2011 г. [118]	n=19 (на отмене L14)	СНИД — 2 недели	+++	UIE в разовой порции мочи с коррекцией на Кр — ежедневно, 14 дней	Соотношение I/Кр: 0→7 день: ↓ с 576 до 26 мкг/г; 0→14 день: ↓ до 19,6 мкг/г; К 3-му дню: у 95% I/Кр <150 мг/г К 6-му дню: у 95% I/Кр <66 мкг/г	Для оценки экскреции йода использовалась разовая порция мочи; результаты исследования непригодны для интерпретации в йод-дефицитных регионах; эффективность абляции не оценивалась
C.Y. Lim и соавт., 2015 г. [117]	n=101 n1(СНИД)=47; n2(УНИД)=54	СНИД/УНИД — 4 недели	++	24-UIE с коррекцией на Кр на 2-й и 4-й неделе	Между n1 и n2 не было статистических различий. Соотношение I/Кр: 2-я неделя — 28,6 мкг/г; 4-я неделя — 35,0 мкг/г. % поглощения I-131 на 2-й и 4-й неделе не различался в обеих группах 1 неделя — M=12,8 мкг/л, у 87,2% UIE <50 мкг/л; 2 неделя — M=13,4 мкг/л, у 92,3% UIE <50 мкг/л	Не оценивались краткосрочные и долгосрочные исходы радиоiodтерапии
M. Lee и соавт., 2014 г. [111]	n=195	НИД — 2 недели	+++	24-UIE в конце 1-й и 2-й недели	Успешная абляция: 82,4%; нет различий в группах среднего и лёгкого дефицита йода	Разные терапевтические активности (3700–7400 МБк); отсутствие пациентов высокой группы риска

Таблица 3. Продолжение

1	2	3	4	5	6	7
Италия; умеренно-дефицитный регион						
J. Tala и соавт., 2010 г. [110]	n=201 (n1=25, отмена ЛТ4 на 4 недели; n2=76 на рчТТГ)	отсутствовала	–	UIE в разовой порции мочи	Успешная абляция у 84,6% (UIE M=104 мкг/л, от 25 до 1890 мкг/л). В группах с полным (M=104 мкг/л) и не полным (M=104 мкг/л, от 25 до 851 мкг/л) ответом не было статистических различий. Между группами с UIE <100 мкг/л и >100 мкг/л различий в ответе на терапию не было (p=0,98)	Ретроспективный анализ; малая выборка пациентов с высокой концентрацией йода в моче; различные уровни активности I-131 на момент абляции (1100–5550 МБк); отсутствие группы контроля, высокой группы рецидива
Нидерланды; достаточный уровень потребления йода						
M.J. Plijmen и соавт., 2003 г. [113]	n=120; n(НЙД)=59; n(ОД)=61	НЙД — 4 дня	+++	24-UIE: n(ОД) — у 9 пациентов; n(НЙД) — у 60 пациентов	n(НЙД): UIE средн. — 27 мкг/сут. n(ОД) UIE средн — 159 мкг/сут. Захват I в области ЩЖ выше у группы НЙД (5,1±3,8 против 3,1±2,5%, p <0,001). Эффективность была выше в группе НЙД против ОД (71% и 45% соответственно)	Ретроспективный анализ; исключены пациенты с метастазами
V.L. Dekker и соавт., 2022 г. [121]	n=65	–	+++	24-UIE на 4-й и на 7-й день	На 4й день: 24-UIE <50 мкг у 72,1%, UIE средн. — 36,1 мкг; на 7й день: 24-UIE <50 мкг у 82,0% (p=0,18), UIE средн. — 36,5 мкг	Данные исследования могут не быть применимы в странах с высоким потреблением йода; не оценивался начальный уровень йода в моче
США; от умеренного до высокого уровня потребления йода						
L.F. Morris и соавт., 2001 г. [113]	n=94; n(НЙД)=44; n(ОД)=50	НЙД — 10–14 дней ОД: ограничить препараты с йодом, йодированную соль, морепродукты	++	UIE в разовой порции мочи (у 7 пациентов на НЙД и у 7 на ОД)	Успешная абляция у 68,2% (НЙД) против 62% (ОД), p=0,53. У пациентов с метастазами: 80,0% и 66,7% соответственно. n(НЙД): ↓ I на 69,4% (UIE средн. — 567,7 мкг/л → 173,9 мкг/л); n(ОД): ↓ на 23,6% (UIE средн. — 444,0 мкг/л → 498,9 мкг/л)	Разные терапевтические активности (3700–7400 МБк); маленькая выборка пациентов для скрининга йода в моче; в критерии абляции не включён уровень тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину.
A.E. Tobey и соавт., 2018 г. [112]	n=70; n1(рчТТГ)=16; n2(отмена ЛТ4)=54	НЙД — 2 недели	+++	24-UIE	У 21% — прогрессирование заболевания, риск был выше у пациентов с UIE >200 мкг/сут. Между группами с UIE 50, 100, 150 мкг/сут. различия не найдено Соотношение I/Kp: n1: M(1 нед.)=76,91 мкг/г (21% UI <50; 71% <100 мкг/г); n2: M(1 нед.)=26,16 мкг/г (78% <50 мкг/г), p <0,001	Ретроспективное исследование; малая выборка; активность I-131 от 1,1 до 11,1 Гбк на РЙТ; период наблюдения — 3,7 года
J.T. Park и соавт., 2004 г. [123]	n=36	n1=15: 2 недели приёма ЛТ4 + 2 недели НЙД; n2=21: 2 недели НЙД без ЛТ4	+	UIE в разовой порции мочи через 1 и 2 недели, с поправкой на Kp	UI через 2 недели НЙД не отличался в 1 и 2 группе (p<0,15)	Не оценивались краткосрочные и долгосрочные исходы РЙТ

Таблица 3. Окончание

1	2	3	4	5	6	7
Япония; избыточное потребление йода						
S. Ito и соавт., 2018 г. [116]	n=45 (Единая активность I-131 1100 МБк)	НЙД — 2 недели (СНЙД) — n=12; НЙД — n=25)	+++	UIE в разовой порции мочи, с коррекцией на Кр	UIE (I/Кр): М до и после диеты: 286 мкг/г (разброс 40–7100 мкг/г) и 74 мкг/г (разброс 16–816 мкг/г) соответственно. Успешная абляция у 56% во всей выборке	Небольшая выборка; эффективность РЙТ оценивалась по результатам скитинграфии без учёта тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину исключены пациенты с М1; сложная интерпретация для регионов с умеренным/достаточным потреблением йода
C. Tomoda и соавт., 2005 г. [119]	n=252: n1(УЙНД)=220 n2(НЙД)=15 n3(СНЙД)=17	УНЙД — 1 неделя; НЙД — 1 неделя; СНЙД — 2 недели	+	UIE в разовой порции мочи, с коррекцией на Кр	n3(СНЙД): М I/Кр — 130 мкг/г (разброс 23–218 мкг/г) n1(УЙНД): М I/Кр 125 мкг/г (разброс 13–986 мкг/г), (p < 0,01) I/Кр < 100 мкг/г — в 26% (n1) и 70%(n3)	Не оценивались краткосрочные и долгосрочные исходы радиоидотерапии; содержание йода оценивалось в разовой порции мочи (не «золотой стандарт»)
Малайзия; умеренный дефицит йода						
W.F. Sohaimi и соавт., 2019 г. [120]	n=104 (отмена ЛТ4)	СНЙД/УНЙД — 1 неделя	+	UIE в разовой порции мочи	0→7 день: UIE < 100 мкг/л — у 89,1% (СНЙД) и 91,8% (УНЙД) УНЙД: UIE средн. — 89,24 мкг/л → 56,85 мкг/л (↓ на 36,3%) СНЙД: UIE средн. — 107,8 мкг/л → 63,82 мкг/л (↓ на 40,8%)	Не оценивались краткосрочные и долгосрочные исходы радиоидотерапии

Примечание:

- “-” отсутствие какого-либо инструктажа
- “+” печатная инструкция
- “+++” печатная и устная инструкция
- “++++” печатная, устная инструкция, обучение медицинским персоналом
- I — йод
- UIE — экскреция йода с мочой; 24-UIE — суточная экскреция йода с мочой; UI — средн. — средние значения йода в моче
- Кр — Креатинин
- ЛТ4 — Левотироксин
- М — медиана
- НЙД — низкоiodная диета
- ОД — обычная диета
- РЙТ — радиоидотерапия (первая послеоперационная радиоидотерапия)
- СНЙД — строгая низкоiodная диета
- УНЙД — умеренная низкоiodная диета.

группе пациентов будет рЧТТГ, однако требуется исследование влияния характеристик его фармакокинетики на эффективность РИТ. Кроме того, его доступность в настоящее время ограничена высокой стоимостью и обуславливает необходимость удешевления технологии его производства в Российской Федерации и пересмотра доступности нуждающимся группам пациентов.

В рамках повышения эффективности РИТ одним из этапов индивидуального подхода к лечению может стать измерение концентрации йода в разовой порции мочи перед проведением РИТ, с целью оценки комплаентности пациента к йод-ограниченной диете и прогнозирования эффективности лечения. Процедура может быть упрощена измерением концентрации йода в слюне, как это предложили V.L. Dekker и соавт. [124], однако, несмотря на равноценную информативность с «золотым стандартом» (йод в суточной моче), этот метод всё ещё требует валидации и имеет определённые ограничения. Немаловажный вклад в определение тактики ведения пациентов может внести определение уровня экспрессии НИС в рамках процедуры стандартного патоморфологического исследования с целью прогнозирования ответа на РИТ, что может повлиять и на терапевтические активности I-131.

Широкий диапазон применяемых терапевтических активностей I-131 является одним из существенных ограничивающих факторов исследований относительно подготовки к РИТ, влияющих на конечную оценку комплексной эффективности, что должно быть принято во внимание при пристальном изучении освещаемого в публикации вопроса.

Разработка более точных и персонализированных подходов к РИТ основана на понимании многих сложных механизмов, включая индивидуальные характеристики пациента, биологию опухоли и другие факторы, которые лежат в основе эффективности и безопасности данного метода лечения. С целью минимизации нежелательных явлений необходимо проводить тщательную выборку пациентов, которые извлекут пользу от данного вмешательства. Проблема обоснованности назначения РИТ требует отдельного внимания и дальнейшего изучения.

Суммируя современные представления и тенденции относительно подготовки к РИТ, перспективным является:

- информирование пациентов относительно заболевания, подготовки к РИТ, режима после лечения и динамического наблюдения с целью повышения качества жизни;
- сокращения периода йод-ограниченной диеты до 4–7 дней или полный отказ существенных ограничений питания, либо расширение диетического режима в период йод-ограниченной диеты в зависимости от йодного статуса региона и снижение «порога» оптимального предабляционного уровня йода до 100–150 мкг/л;

- рассмотрение возможности проведения РИТ при концентрации ТТГ <30 мМЕ/л в некоторых группах пациентов (низкий/промежуточный риск рецидива) за счёт сокращения периода отмены ЛТ4 до 2 недель;
- расширение показаний для применения рЧТТГ, в том числе в группе пациентов высокого риска рецидива и у пациентов со значимыми сопутствующими заболеваниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания «Исследование фармакобезопасности тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов с использованием гибридной молекулярной визуализации в диагностике и лечении эндокринных и онкологических заболеваний в детской и взрослой возрастных группах». Регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123021000041–6.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.В. Рейнберг — вклад в концепцию работы, дизайн обзора, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных и написание текста; К.Ю. Слащук — помощь в сборе и обработке материалов, анализ данных, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; одобрение финальной версии рукописи; А.А. Трухин — редактирование текста, анализ данных, внесение ценных замечаний с целью повышения научной ценности статьи; К.И. Аврамова — помощь в сборе и обработке материала, редактирование текста; М.С. Шеремета — внесение ценных замечаний, одобрение финальной версии рукописи.

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 тиреологическая. 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. Giovanella 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 IU/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 mIU/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.** Wolffenbittel 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., Tezelman 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., Michalek 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. 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 высокодифференцированным раком щитовидной железы к радиойоддиагностике и радиойодаблации // *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.** Ortega-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.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. 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., Vahsevanos 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 радиоiodтерапии 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 AYu. Treatment of differentiated thyroid cancer: cureunt 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: MNIOL im. P.A. Gertsena –of NMRRC 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/recommend/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, Kermode 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. Giovanella 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 mIU/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-Gwiedzinska 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. Wolffenbittel 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, Michałek 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;59:119–122. (In Polish)
65. Dedov II, Rummyantsev 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. Ortega-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.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;68(3):481–484. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03068.x
73. Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, Vasani 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, Sriprapradang 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, Vahsevanos 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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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，并对其可进行无限量的放射检查。

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

ВВЕДЕНИЕ

Фантомы человека — ключевой инструмент для решения многих задач в области медицинской визуализации для ряда модальностей: ультразвукового исследования [1], магнитно-резонансной (МРТ) [2] и компьютерной (КТ) томографий [3] и других. Фантомы молочной железы (МЖ) являются важным элементом оценки систем рентгеновской визуализации, служа заменой человеческому телу в тех случаях, когда облучение пациента нецелесообразно или не нужно. Цель создания фантомов МЖ для рентгенодиагностики — разработка, оптимизация и контроль качества существующих и разрабатываемых систем визуализации, таких как широкопольная цифровая маммография (ММГ), цифровой томосинтез и КТ.

Антропоморфные фантомы МЖ, предназначенные для применения в рентгенодиагностике, представляют собой как вычислительные (математические), так и физические модели МЖ. Математические модели представляют собой описание структур органа с использованием формул и расчётов. Одним из ограничений этого подхода является невозможность охватить всё многообразие анатомических вариаций строения МЖ и обеспечить её анатомическую и рентгенологическую достоверность. Для преодоления этих ограничений на основе сегментированных наборов данных, полученных при КТ МЖ, создаются антропоморфные фантомы с естественным распределением различных типов тканей, что гарантирует высокую степень реалистичности. Попытки создания таких антропоморфных вычислительных фантомов предпринимались с 1960 года [4], но лишь недавно, благодаря появлению технологий трёхмерной (3D) печати, стали появляться достоверные антропоморфные физические фантомы. Основные методы создания физических антропоморфных моделей МЖ — литьё, 3D-печать и подходы с использованием бумаги. Среди вышеперечисленного именно технологии 3D-печати дают прекрасную возможность создавать реалистичные модели за счёт использования материалов, рентгеновские характеристики которых схожи с характеристиками тканей МЖ.

В связи с расширением клинического применения современных квази-3D и 3D-систем визуализации, таких как томосинтез и КТ, существует большая потребность в физических фантомах с реалистичной анатомией пациента для полного отображения и оценки 3D-поведения таких систем. Кроме того, принимая во внимание активное и успешное внедрение систем искусственного интеллекта в анализ изображений ММГ [5], применение фантомов позволит достичь стандартизации рентгенологических исследований, что поможет улучшить алгоритмы искусственного интеллекта.

Методология поиска

Поиск литературы, соответствующей теме обзора, производился в базе данных PubMed и eLibrary.

Использованные поисковые запросы были подобраны так, чтобы наилучшим образом отобразить ключевые слова и предметные рубрики. Поиск в базе данных PubMed осуществлялся по запросу: «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)». Поиск в базе данных eLibrary осуществлялся по ключевым словам: «фантом», «молочная железа». В поисковой системе Google Scholar был также произведён поиск материалов конференций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате поиска было выявлено 335 статей, однако 263 статьи были признаны не соответствующими необходимым для данного обзора критериям. В обзор было включено 72 статьи, а также 13 тезисов материалов конференций.

Анатомия молочной железы

Для точного моделирования МЖ при рентгеновской визуализации необходимы детальные знания о её анатомических и рентгенологических особенностях. МЖ — видоизменённая кожная потовая железа, которая состоит из железистой ткани тубулоальвеолярного типа, соединительной ткани и других элементов: жировой ткани, кровеносных и лимфатических сосудов, а также нервных волокон. Наибольший объём занимают железистая и жировая ткани. Каждая МЖ располагается на фасции, покрывающей большую грудную мышцу на уровне III–VI ребра между передней подмышечной и окологрудной линиями соответствующей стороны. МЖ также окружена передним и задним листком поверхностной фасции груди, вместе образующими капсулу для железы. Поверхностная фасция прикрепляется к ключице и образует поддерживающую связку. От заднего листка вглубь МЖ и от переднего листка по направлению к коже отходят соединительнотканые перегородки — связки Купера.

МЖ состоит из 15–20 долек, расположенных радиально по отношению к соску, окружённых рыхлой соединительной и жировой тканью. В каждой дольке есть свой молочный проток. В субареолярной области молочные протоки расширяются, образуя молочные синусы (ампулы). В них протоки нескольких долей сливаются в более крупные, которые выходят в сосок самостоятельно, образуя отдельные отверстия на его поверхности. Диаметр протоков до ампулы составляет около 1 мм, в то время как диаметр основных протоков варьирует от 2 до 4,5 мм. Общая длина протоков варьирует от 2 до 4,5 см. Долька диаметром 1–2 мм состоит из протоков и альвеол, которые заканчиваются одним общим терминальным протоком. Эта структура называется «терминальная долька-протоковая единица».

Чётко определённой строгой нормы рентгенологической картины МЖ не существует ввиду разнообразного

соотношения железистой и жировой тканей у разных женщин. Соответственно, разработаны несколько классификаций маммографических видов плотности: Вульфа (Wolf), BI-RADS, Tabar. Указанные классификации представлены в табл. 1. Соответственно, целью моделирования фантома МЖ являются те или иные категории выбранной исследователями классификации.

Классификация BI-RADS является наиболее широко применяемой для описания рентгеновской плотности МЖ в клинической практике. Типы структур ткани МЖ по типам представлены на рис. 1.

Для моделирования анатомических структур МЖ могут использоваться как математические модели, так и диагностические изображения пациенток. На основе этих данных при изготовлении физических антропоморфных фантомов применяют три основных подхода:

- использование методов литья;
- печать различных структур по отдельности с последующей сборкой полного фантома;
- печать модели целиком.

Вычислительные трёхмерные антропоморфные модели молочных желёз

Антропоморфные вычислительные модели МЖ обладают анатомически достоверным объёмным распределением величин коэффициентов поглощения рентгеновского

излучения различными типами тканей МЖ. Можно выделить три подхода к их созданию:

1) Подход, основанный на математическом моделировании.

Фантомы на основе математических моделей разработаны таким образом, чтобы соответствовать определённым физическим или статистическим свойствам органа человека, таким как рентгеновская плотность или статистические закономерности распределения определённых характеристик [6]. Несколько исследовательских групп разработали надёжные виртуальные фантомы МЖ на основе моделей для использования в проекционной и томографической визуализации [7–10]. Схема создания такого типа фантомов представлена на рис. 2.

2) Подход, основанный на анализе образцов ткани.

Эти фантомы воспроизводят мелкомасштабную структуру ткани МЖ, наблюдаемую в образцах патологии или микротомографии сверхвысокого разрешения [11, 12].

3) Подход, основанный на обработке томограмм пациентов.

Такие модели создаются на основе двухмерных (ММГ) или трёхмерных (КТ или МРТ) снимков [13, 14].

Математические модели молочной железы

Данный тип моделей основан на моделировании элементов строения МЖ с помощью математических

Таблица 1. Классификации типов строения молочных желёз

Тип	Характеристика
Классификация Wolf	
N1	МЖ состоит преимущественно из жировой ткани (N = норма); соответствует низкому риску развития рака МЖ
P1	данный тип включает наличие жировой ткани и линейных плотностей (расширенные протоки), занимающих не более 25% МЖ; соответствует низкому риску развития рака МЖ
P2	линейные плотности (расширенные протоки), занимающие более 25% МЖ. Они преимущественно локализируются в верхнем наружном квадранте, но могут быть распределены по всей груди (P = видимые протоки); соответствует высокому риску развития рака МЖ
Dy	плотная МЖ (Dy = дисплазия); соответствует наибольшему риску развития рака МЖ
Qdy	квази-дисплазия; к этой группе относятся молодые женщины, у которых плотная структура МЖ имеет губчатую структуру за счёт жировой инфильтрации
Классификация BI-RADS	
a	МЖ с преимущественным жировым компонентом, наличие фиброгландулярной ткани менее 25% площади маммограмм
b	есть очаги фиброгландулярной ткани, занимающие от 25 до 50% площади на маммограммах
c	МЖ с гетерогенными плотностями (фиброгландулярная ткань), занимающими от 51 до 75 % площади маммограммы
d	очень плотные МЖ, процент фиброгландулярной ткани — более 75% площади маммограммы
Классификация Tabar	
I	сбалансированное соотношение тканей МЖ с небольшим преобладанием фиброзной ткани
II	преобладание жировой ткани
III	преобладание жировой ткани с наличием ретроареолярно фиброзной ткани
IV	ткань МЖ представлена преимущественно узловыми уплотнениями
V	преобладание фиброзной ткани

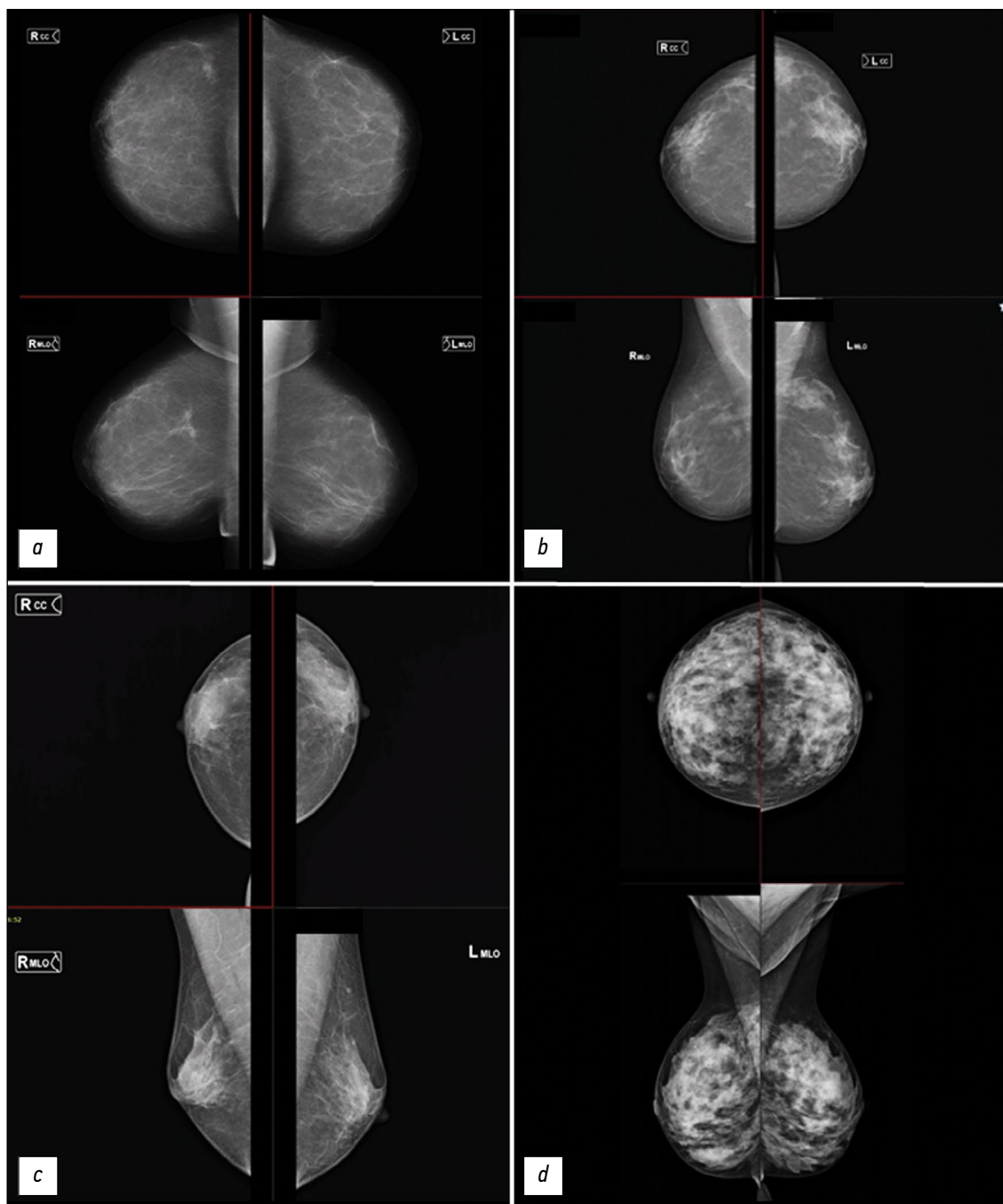


Рис. 1. Типы плотности ткани молочной железы согласно классификации BI-RADS. Для каждого изображения верхняя часть — краниокаудальная проекция, нижняя часть — медиолатеральная проекция.

методов. Такие модели комплексно отображают форму органа, протоковую систему, связки Купера, большую грудную мышцу, сосуды, кожу, ММГ-рисунок и патологию МЖ. Для создания трёхмерной анатомически реалистичной модели МЖ, К. Bliznakova и соавт. [15], а также Р.Р. Bakic и соавт. [16–18], использовали комбинацию методов Constructive Solid Geometry и воксельных техник.

Модель молочной железы Пенсильванского Университета

В 2002 г. исследовательская группа из Пенсильванского университета разработала первый антропоморфный

вычислительный фантом МЖ, реализованный путём моделирования двух эллипсоидных областей крупномасштабных тканевых элементов: преимущественно жировой ткани и преимущественно фиброгландулярной ткани [16, 17]. Эти области математически моделируются реалистично распределёнными среднимасштабными элементами фантома: оболочками, дольками и смоделированными молочными протоками. Модель сети протоков реализуется с использованием матрицы разветвления, описывающей характер дихотомизации древовидных структур [18]. Достоверность модели млечных протоков определяли

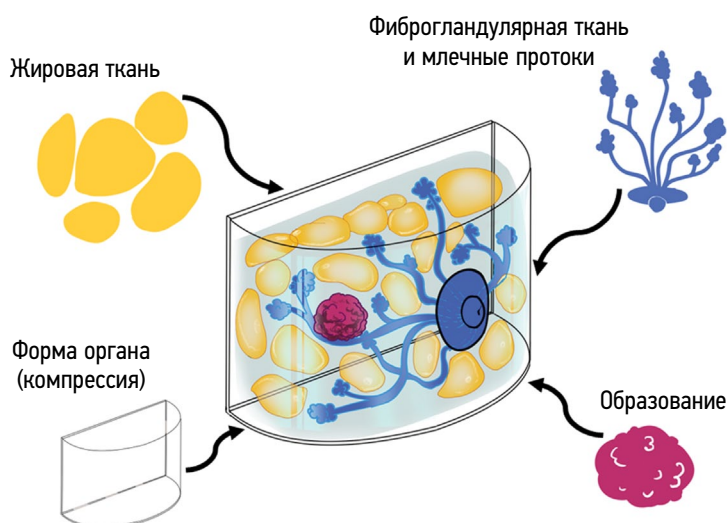


Рис. 2. Схема строения вычислительного фантома молочной железы.

в сравнении с данными дуктографии. Разработана также модель сжатия, достоверно воспроизводящая деформацию МЖ, необходимая для применения модели Пенсильванского Университета в двухмерной ММГ и томосинтезе МЖ. Дальнейшая работа над этим фантомом заключалась в добавлении мелких структур и реализации алгоритма для быстрой генерации антропоморфных фантомов высокого разрешения с размером вокселя в диапазоне $25\text{--}1000\text{ мкм}^3$ [19]. Таким образом, была создана усовершенствованная версия этого цифрового фантома [12].

Предложенные алгоритмы основаны на упрощенном предположении, что каждый воксель фантома содержит один тип ткани. Такое упрощение ведёт к появлению артефактов на проекционных изображениях вблизи границ между областями из разных материалов, особенно на границе кожа–воздух. Для преодоления этих ограничений было предложено несколько методов. Один из них — моделирование вокселей меньшего размера. Однако уменьшение размера вокселей увеличивает время генерации фантома и повышает требования к характеристикам электронно-вычислительной машины, на которой моделируется фантом. Другой метод заключается в учёте частичного объёма различных тканей в вокселе [20,21]. Коэффициент линейного ослабления рентгеновского излучения в каждом вокселе рассчитывается путём комбинирования коэффициентов ослабления, пропорциональных субобъёмам вокселя, занимаемым различными тканями.

Модель молочной железы Университета Патраса

Параллельно исследовательская группа из Университета Патраса разработала антропоморфную модель МЖ, которая представляет собой сложную совокупность анатомической формы, системы протоков, связок Купера, рентгенологической текстуры ткани и узлов [15]. 3D-текстура моделирует наличие жировой, фиброзной и соединительной, а также других типов тканей, которые

не моделируются в явном виде. Для получения реалистичной 3D ММГ-текстуры применяется алгоритм текстурирования, основанный на случайном блуждании (random walk) [10]. Связки Купера моделируются как набор тонких эллипсоидных оболочек, возникающих в произвольно выбранных позициях модели. Жировые компартменты моделируются объёмом, заключённым в связках Купера. Грудная мышца аппроксимируется в виде объекта конической формы, а узлы моделируются объектами круглой, оvoidной, вытянутой или неправильной формы.

Фантом молочной железы United States Food and Drug Administration

На основе описанных выше разработок исследовательская группа из Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Соединённых Штатов Америки представила усовершенствованный мультимодальный математический фантом МЖ с открытым исходным кодом для использования научным сообществом [21]. МЖ генерируются на основе аналитических формул с последующей воксельной дискретизацией. При этом каждый воксель имеет произвольный размер и состоит из одного типа ткани. К передней части поверхности добавляется сосок и слой кожи толщиной в 1 мм, а к задней — слой мышц, поддерживающих грудь. Во внутренней поверхности на основе сегментации Вороного определяются железистые отделы. Для каждого сегментированного отсека железы с помощью алгоритма случайного ветвления выращивается дерево протоков, начиная от соска. В терминальных ветвях каждого «дерева» протоков добавляются терминальные дольковые протоки. Изначально внутренняя часть фантома задаётся как чисто железистая ткань. Для создания подкожного и перилобулярного жировых слоёв, а также некоторых жировых структур, внутри железистых областей вставляются случайные жировые дольки. Каждая жировая долька окружена связочной структурой [22]. На финальном этапе

генерации фантома вводятся дополнительные структуры, такие как кровеносные сосуды, грудные мышцы и связки.

Модель молочной железы OPTIMAM

Параллельно с разработкой Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Соединённых Штатов Америки, Р. Elangovan и соавт. [9] представили новый метод генерации квазиреалистичных воксельных фантомов, который позволяет имитировать сжатую МЖ, используемую в ММГ и томосинтезе. Антропоморфные модели МЖ создаются биомиметическим подходом, при котором из плоскостей изображений реальных МЖ, полученных при томосинтезе, извлекаются их особенности и структуры. Они используются для синтеза трёхмерной структуры МЖ. Процесс моделирования начинается с создания пустой заготовки МЖ высокого разрешения, окружённой слоем кожи. Эта заготовка заполняется вокселями, соответствующими различным тканям на основе структур, извлечённых из изображений томосинтеза. Общую трёхмерную форму получают из данных томосинтеза с помощью пороговой обработки изображений. Затем к кожным поверхностям контура МЖ добавляется слой «кожи» толщиной 1,5 мм. Внутренние воксели маркируются как жировая или железистая ткань.

Далее создаётся база данных произвольно выбранных фрагментов железистой ткани, используемая для изготовления 3D-матрицы железистой ткани, которая помещается в жировую ткань МЖ. Кровеносные сосуды и связки Купера моделируются в виде расширенного трёхмерного каркаса линейных структур, которые присутствуют на изображениях томосинтеза пациентки: 3–4 мм в диаметре для сети кровеносных сосудов и до 1–2 мм в диаметре для сети связок Купера.

Вычислительные модели молочной железы на основе медицинских данных

Попытки создания более реалистичного распределения тканей в модели МЖ были предприняты несколькими авторами [20, 23, 24]. Три воксельные модели МЖ были созданы на основе сегментированных КТ-данных высокого разрешения трёх МЖ, зафиксированных в сжатом состоянии (взятых у трёх разных пожилых женщин) [25]. Эти сегментированные модели МЖ позволили более реалистично представить железистую ткань и рассчитать методом Монте-Карло среднюю дозу облучения МЖ при ММГ, а также смоделировать различные техники визуализации.

Появление специализированной системы КТ МЖ позволило продвинуться в создании вычислительных антропоморфных фантомов МЖ. Впервые такой фантом был разработан в 2009 году С.М. Li и соавт. [14]. Ключевым этапом являлось создание методики, с помощью которой можно было обработать срезы КТ МЖ и дифференцировать ткани МЖ. Полученное смоделированное ММГ-изображение фантома было сходно с достоверным ММГ-изображением тканей МЖ. Данная методика имела некоторые ограничения, так как не позволяла надёжно

классифицировать мелкие структуры (связки Купера), требующие более высокого разрешения. Чтобы решить эту проблему, авторы предложили выражать данные структуры математически и в дальнейшем включать их в расчётный объём МЖ.

Несмотря на то, что подход С.М. Li и соавт. гарантирует высокую степень реалистичности, он представляет собой только одну модель МЖ и не позволяет охватить широкие анатомические вариации. Для решения этой проблемы С.М. Hsu и соавт. [26, 27] разработали вычислительную методику, позволяющую создать большое количество компьютерных антропоморфных фантомов МЖ [14]. Эта методика основана на морфинге (визуальном эффекте, создающем впечатление плавной трансформации одного объекта в другой) и деформации (значительном искажении форм при цифровой обработке изображения) и демонстрирует способность генерировать реалистичные с точки зрения рентгенологов антропоморфные фантомы МЖ.

Для ускорения разработки моделей МЖ на основе данных КТ необходима точная анатомическая характеристика МЖ с помощью КТ. В работе S.Y. Huang и соавт. [28] были предложены и подробно описаны анатомические признаки МЖ: форма, диаметр и длина МЖ, доля железистой ткани в трёх областях МЖ в зависимости от возраста пациентки и размера чашки бюстгалтера. Работа была выполнена на самом большом из имеющихся на тот момент наборе изображений (219 шт.), полученных с помощью КТ МЖ. Кроме того, на их основе исследовательская группа из Университета Дьюка изготовила 224 виртуальных фантома МЖ [29, 30]. Авторы также разработали приложение для моделирования различных состояний сжатия МЖ, что позволило использовать фантомы для мультимодальной визуализации.

A. Sarno и соавт. разработали 88 вычислительных фантомов МЖ с реалистичным распределением железистой ткани для оценки распределения дозы в МЖ и данных визуализации. Эти модели способствуют созданию усовершенствованного фантома, позволяющего более точно рассчитывать средний показатель лучевой нагрузки на железу при рентгенологических методах исследования [31], а также для оптимизации томосинтеза с помощью виртуальных клинических испытаний.

Таким образом, основное преимущество вычислительных фантомов заключается в их способности потенциально генерировать большие объёмы данных [21], но при этом данные фантомы являются виртуальными, а не физическими. Качество исследования *in silico* зависит не только от характеристик виртуального фантома, но и от точности моделируемой системы визуализации в представлении физической модальности изображения. Например, при томосинтезе или КТ МЖ сканирование виртуального фантома часто требует детального знания геометрии диагностической системы и алгоритма реконструкции, который является собственностью компании-производителя.

Физические антропоморфные фантомы молочной железы

На момент написания обзора технологии 3D-печати — наиболее популярный подход к созданию физических моделей МЖ. Технологии 3D-печати позволяют выбирать между различными методами печати и материалами, сходными с тканями человека по плотности, компонентному составу и рентгенологическим свойствам. В случае МЖ такими тканями являются жировая, железистая, опухолевая и кожа.

Процесс создания антропоморфного физического фантома МЖ состоит из двух этапов:

1) создание вычислительной модели МЖ с использованием одного из методов, рассмотренных в предыдущих разделах;

2) использование вычислительной модели для изготовления физического фантома МЖ.

Огромные усилия направлены на разработку новых материалов, поскольку существующие не всегда обладают необходимыми рентгенологическими свойствами [32–34]. Обширный обзор материалов, используемых при изготовлении антропоморфных моделей, представлен в статье К. Bliznakova и соавт. [35], а некоторые основные материалы, применяемые для изготовления фантомов МЖ, представлены в табл. 2.

Фантомы молочной железы, изготовленные с использованием технологии литья

Фантом для ММГ CIRS BR3D (CIRS Inc., Норфолк, США) изготавливается в виде D-образных пластин, которые

соединяются в единую конструкцию и формируют цельный фантом. Каждая пластина состоит из двух тканевых материалов, имитирующих жировую и железистую ткани в соотношении 50/50 по весу. Два тканезквивалентных пластика смешиваются и образуют гетерогенную структуру. Обычно изготавливается несколько пластин, которые можно переставлять в разном порядке и легко получать различные, но ограниченные по количеству варианты подлежащей ткани. Одна из пластин содержит набор микрокальцинатов, фиброзной ткани и новообразований. Фантом используется при изучении качества изображения и в исследованиях, связанных с методами томосинтеза и КТ МЖ. Полученные изображения структур на ММГ-снимке, хотя и имеют нечёткие границы, выглядят не столь реалистично, как на снимках пациента. Например, мелкие структуры, такие как связка Купера, не могут быть изготовлены с помощью данной технологии и, следовательно, их не будет на рентгеновских снимках. В недавнем исследовании, проведённом J. Sage и соавт. [43], показано, что текстурированный фон BR3D является высококонтрастным и приводит к появлению артефактов высокой контрастности на всём фантоме. Кроме того, на изображениях томосинтеза хорошо видны контуры кольцевидных структур, в которые помещаются вставки, что влияет на результаты измерений и анализа изображений.

Антропоморфный фантом МЖ, предназначенный как для рентгенологического исследования, так и для МРТ, был разработан М. Freed и соавт. [44], которые смешивали яичный белок с растопленным рафинированным салом с последующим размещением полученной смеси в банке,

Таблица 2. Основные материалы, используемые при создании фантомов молочной железы для маммографических исследований

Человеческая ткань	Материал	Плотность, г/см ³
Жировая ткань	Сверхвысокомолекулярный полиэтилен высокой плотности [36]	0,94
	Пластик из акрилонитрила с бутадиеном и стиролом [32]	1,02
	Полиэтилен PE-12 [37]	N/A
	Фотополимер прозрачного цвета Formlabs Clear Resin [38]	1,18
	QuickWater [33]	1,02
Железистая ткань	Парафин [32]	0,93
	Поливиниловый спирт (PVAL gel) [39]	1,19
	Вода [40]	1,00
	Нейлон [32]	1,11
	Flex-полимер [32]	1,14
	TangoBlackPlus [33]	1,11
	VeroClear [33]	1,18
	VeroWhitePlus, TangoPlus	N/A
	Полилактин, легированный с медью и водой [41]	N/A
	Поливиниловый спирт [42]	N/A
Фотополимер Formlabs Grey resin [32]	1,175	
Опухолевая ткань	Полиэтилентерефталат [42]	N/A

имеющей форму МЖ. Этот фантом оказался полезным инструментом для количественной оценки качества изображения в двух- и трёхмерных рентгеновских методиках. Однако он не позволяет моделировать анатомические структуры, так как в фантоме они выглядят значительно крупнее, чем у пациента. Кроме того, не существует устойчивейшей методики изготовления фантомов с достаточным содержанием железистой ткани.

Пресс-формы МЖ использовались G. Ruvio и соавт. [45] для создания мультимодальных фантомов МЖ, предназначенных для рентгеновской, магнитно-резонансной и ультразвуковой визуализации. Процесс изготовления включал пять этапов с использованием трёх различных пресс-форм МЖ: внешней (повторяющей форму МЖ), кожной и внутренней фиброглангулярной. Внешняя форма МЖ повторяет форму МЖ человека в положении лёжа, полученную на основе данных МРТ пациентов. При изготовлении кожного элемента основным материалом является криогель поливинилового спирта. Жировая структура представлена смесью воды и пчелиного воска, а фиброглангулярный, опухолевый и мышечный компоненты представлены агаром, содержащим смесь жидких (вода, глицерин, бензалкония хлорид) и сухих (агар, SiC, Al₂O₃) компонентов. Существующее в настоящее время ограничение связано с невозможностью сжатия фантома из-за того, что материал, имитирующий жир, не поддаётся упругой деформации. Кроме того, данный фантом хранится не более одной недели, поскольку подвержен влиянию бактерий и высыханию. Это приводит к недостаточному контрасту между опухолью и фиброглангулярной тканью. Несмотря на сложность работы по изготовлению тканей, имитирующих важные параметры визуализации для трёх модальностей, в ходе исследования было продемонстрировано высокое сходство между эталонными и измеренными свойствами. Данный тип фантомов предназначен для использования в мультимодальной перекрёстной калибровке и при обучении, когда нет живых пациентов или трупного материала.

Фантомы молочной железы с интегрированными элементами сферической формы

Это частный случай подхода, рассматриваемого в следующем подразделе. В гомогенную подлежащую ткань погружаются сферические элементы различной величины, изготовленные из тканезквивалентного материала [46–48]. Данные фантомы широко используются для оценки качества изображений и измерения дозы облучения при ММГ, а также для оптимизации процедур сканирования в новых ММГ методиках, таких как двухэнергетическая ММГ, двухэнергетическая ММГ с контрастным усилением, томосинтез и КТ. Группа специалистов из отделения радиологии Лёвенского католического университета разработала фантом МЖ, состоящий из двух основных частей: акрилового полуцилиндрического контейнера, имитирующего МЖ сжатой формы толщиной

58 мм, и равных объёмов акриловых сфер шести различных диаметров [49]. В качестве альтернативы пространство между сферами может быть заполнено водой — материалом, рентгеновские свойства которого близки к свойствам реальной ткани МЖ. Оценка была проведена на ММГ-системе с возможностью томосинтеза. Хотя картина изображения, полученная с помощью этих фантомов, не похожа на реальное изображение МЖ, эти фантомы очень просты в изготовлении и позволяют легко получать различные варианты подлежащей ткани. Этот физический фантом имеет воздушные пузырьки в верхней части, поскольку полное заполнение фантома водой вызывает некоторые трудности. Усовершенствование данного фантома возможно с использованием вычислительной модели для оптимизации вариантов наполнения фантома [50–52].

Аналогичные подходы были описаны К. Bliznakova и соавт. [53–55], согласно которым полуцилиндрические контейнеры, напечатанные из фотополимерной смолы или нейлона, заполняются сферами из фотополимерной смолы, а в качестве наполнителя используется парафин или животное сало. Одной из реализаций такого подхода является фантом МЖ небольшого размера, форма которого представляет собой полуцилиндр и изготовлена из фотополимера Formlabs White resin. В этот физический фантом помещаются 27 сфер из фотополимера Formlabs Grey resin радиусом от 6 до 13 мм с последующим добавлением животного жира. Фантом был использован для изучения фазово-контрастной визуализации МЖ [54] и для разработки модели синтетического наблюдателя для использования в контроле качества систем томосинтеза [56].

Сборка фантомов молочной железы из отдельно напечатанных элементов

Такой подход требует наличия цифровых моделей основных тканей МЖ: кожи, железистой, жировой тканей и различных новообразований и микрокальцинатов. Эти отдельные цифровые модели создаются либо на основе математических расчётов, реализованных в специальных компьютерных программах [15, 57], либо на основе сегментации медицинских изображений пациентов [24]. Каждая смоделированная ткань МЖ сохраняется в отдельном файле и далее подготавливается для 3D-печати. Примером реализации такого подхода является фантом, разработанный N.T. Dukov и соавт., в котором стереолитография используется для печати внешней формы, сети молочных протоков и новообразований, а печать методом послойного наплавления (FDM) с использованием нитей из ABS-пластика — для жировых отсеков [37, 53]. Решение об использовании этих печатных материалов основано на обширном экспериментальном исследовании [32, 34]. Фантом заполняется водой, для имитации микрокальцинатов авторы используют измельчённую в мелкий порошок яичную скорлупу. Отметим, что при этом сама МЖ не визуализируется. Необходимы дальнейшие

исследования новых материалов для 3D-печати, которые смогут имитировать рентгеновские свойства всех типов тканей МЖ.

В 2016 г. была создана новая версия фантома со вставными элементами сферической формы [6]. Модели сегментированных вручную жировых отделов МЖ, полученные на основе КТ-изображений образца мастэктомии [22], были напечатаны на стереолитографическом 3D-принтере с использованием материала Formlabs Clear Resin. Далее они помещались в полуцилиндрический контейнер толщиной 48 мм, заполненный водой, с последующим получением ММГ-изображения на аппарате Siemens Mammomat (Siemens Healthineers, Германия). В результате экспериментальные изображения были лучше, чем исходная модель, однако слишком отличались от ММГ-изображений пациенток.

Дальнейшие усовершенствования фантома с отсеками направлены на повышение сходства с данными пациентов. Это может быть достигнуто использованием менее плотного печатного материала для повышения контрастности отсеков, использованием отсеков меньшего размера путём уменьшения их масштаба, а также доработкой метода сегментации отсеков. Недавно командой из Венского университета был разработан ещё один вариант сферического фантома, в котором модель включает сферы, изготовленные из материала VeroClear, а в качестве наполнителя используется парафиновое масло [58].

Печать цельного фантома молочной железы

Печать с использованием одного материала

Физический фантом UPenn [59] основан на математической модели МЖ Пенсильванского университета, описанной в предыдущем разделе [16–18]. Данная технология производства предполагает первоначальное сегментирование вокселей цифрового фантома на две составляющие: фиброгландулярную и жировую ткани. Первая изготавливается с помощью принтера PolyJet Eden500V (Stratasys, США) с использованием тканезквивалентного материала с 50% содержанием железистой ткани (фотополимер FC-720). Печать производится послойно, чтобы сохранить доступ к пустым пространствам, которые затем заполняются эквивалентом жировой ткани. Срезы печатаются с воксельным разрешением 60 мкм. Затем пластины соединяются вместе для создания окончательного антропоморфного фантома. Первоначальная экспериментальная оценка ММГ и томосинтезных изображений этого физического фантома показывает его потенциал для использования как для качественной, так и для количественной оценки характеристик систем двух- и трёхмерной рентгеновской визуализации МЖ. ММГ-изображения, полученные с помощью этого фантома, визуально схожи с клиническими. Некоторые ограничения данной технологии связаны с нечёткостью границ структур, наличием остаточных воздушных пузырьков, которые видны

на рентгенограммах, длительным временем изготовления и высокой стоимостью производства.

Похожий подход использовали J.G. Mainprize и соавт. [40,60] при создании двухкомпонентного полноразмерного физического фантома МЖ. Цифровой фантом на основе вокселей [61] разделяется на четыре пластины для размещения различных вкладышей на разной высоте. В каждой пластине вырезается фиброгландулярный компонент, остаётся только жировой. Полученный жировой слой печатается с помощью принтера селективного лазерного спекания с разрешением 100 мкм из полиамида-12. Исследования на фантоме показали высокое сходство с данными по параметру избыточной энтропии, полученными на клинических полноценных цифровых ММГ.

Изображения КТ МЖ конкретной пациентки являются основой для создания двухкамерного антропоморфного фантома МЖ, предложенного N.D. Prionas и соавт. [62]. Железистая часть состоит из воды, а жировая — из полиэтилена. 3D-изображения сначала получают на специализированном КТ МЖ, затем производят устранение шума и сегментацию тканей на жировую и железистую. Процесс изготовления отличается от описанных выше тем, что фантомы изготавливаются на водоструйном станке с числовым программным управлением. Стопка сегментов МЖ изготавливается из листового сверхвысокомолекулярного полиэтилена толщиной 1,59 мм с помощью водоструйного аппарата, при этом осевая линия траектории инструмента определяется по краям тканевой структуры. Вокруг фантома МЖ из термопластика формируется внешний контейнер, толщина которого приблизительно соответствует толщине кожи. Контейнер со стопкой сегментов МЖ заполняется водой таким образом, чтобы воздушные пространства в фантоме, представляющие собой отсек железистой ткани, были заполнены водой.

Крупные участки железистой ткани этого фантома точно соответствуют исходным изображениям пациента. Преимуществом модели является её модульная конструкция, позволяющая вводить дополнительные объекты в любой отсек железистой ткани. Основные ограничения связаны как с технологией, так и с используемым материалом: толщина полиэтиленовой массы, а также промежутки между изготовленными сегментами МЖ привели к тому, что фантом оказался на 2,6 см длиннее исходной МЖ пациентки. Характеристики материала ограничивают применение фантома рентгеновскими методиками, где компрессия на МЖ не проводится. Другие незначительные проблемы связаны с наличием воздушных пузырьков в железистой ткани, которые могут быть удалены с помощью более сложных методов дегазации при сборке фантома. Ещё одна небольшая проблема связана с процессом гидроабразивной резки, который также может привести к уменьшению внешнего жирового контура и расширению контуров железистой ткани.

Двухмерные ММГ-изображения пациента — ключевой источник информации в методике печати физических

антропоморфных фантомов МЖ, предложенной и реализованной двумя исследовательскими группами [63,64] в 2018 и 2019 годах. А. Badal и соавт. [63] разработали легко воспроизводимую методику изготовления антропоморфных моделей МЖ на основе двухмерных ММГ-изображений. Для изготовления объектов МЖ использовался струйный принтер Objet260 Connex3 (Stratasys, США) с печатными материалами VeroMagenta и VeroCyan. Выбор данной технологии печати хорошо обоснован обширным экспериментальным исследованием, в котором применялись три принтера на различных технологиях: стереолитографии, моделирования методом FDM и струйной печати [65].

Ключевой элемент этого подхода — программный скрипт `matmoreplicator` на языке программирования Python, который рассчитывает толщину напечатанного материала в зависимости от уровня серого цвета каждого пикселя изображения и различий в поглощении рентгеновского излучения тканями МЖ и материалами для 3D-печати. Каждый пиксель изображения преобразуется скриптом в столбец соответствующей высоты.

Модель была напечатана за 10 ч, её масса составляет 750 г. В настоящее время она валидирована для корректного воспроизведения рентгенологических свойств МЖ при ММГ. Исследование сходства исходной и фантомной ММГ показало, что анатомические особенности воспроизводятся с хорошей точностью. Основное ограничение связано с разрешением полученного фантома. Хотя исходное разрешение ММГ пациента составляет 100 мкм, 3D-принтер не смог точно воспроизвести детали на клинических ММГ размером менее 300 мкм. Авторы предлагают использовать эту технологию для создания коллекций репрезентативных моделей пациентов, которые могут быть использованы для оценки влияния анатомической изменчивости МЖ на надёжность диагностической системы.

В работе S. Schopphoven и соавт. [64] использовалось ММГ-изображение МЖ, сжатой до 32 мм. Ключевая задача была связана с определением интенсивностей пикселей необработанных изображений для различной толщины печатного материала (полипропилена) для разнообразия диапазона клинических изображений. Это реализуется путём сканирования печатных пластин различной толщины (до 40 мм) на ММГ-установке. Соответствующее ослабление в позиции пикселя клинического изображения моделируется разностью высот материала для печати, в результате чего на фантоме образуется рельефоподобная структура.

Время печати фантома составило около 11 ч при расходе 791 г материала RGD450 и 31 г вспомогательного материала. Описанный подход позволяет создавать антропоморфные фантомы для ММГ, реалистично имитирующие анатомию и характеристики плотности МЖ, и может быть использован для решения различных задач контроля качества и оптимизации систем, а также в образовательных

и научных целях. Основные ограничения, существующие в настоящее время, связаны с несколько сниженным разрешением при изображении мелких деталей по сравнению с исходным клиническим изображением. Это связано с выбранной комбинацией принтера и материала (принтер PolyJet в сочетании с полипропиленовым материалом для печати), которая ограничивает размер выводимых структур величиной примерно 200 мкм. Структуры располагаются на верхней части фантомов и, таким образом, находятся выше над детектором, чем структуры в МЖ пациента. Это может привести к усилению резкости на ММГ изображениях более плотных МЖ за счёт геометрического увеличения.

Моделирование скоплений микрокальцинатов в этом фантоме осуществляется с помощью 3D-печатной пластины-основания диаметром 4 мм с подвижными вставками и измельчённой яичной скорлупы [38]. Основание и вставки были напечатаны с помощью 3D-принтера Objet30 Pro PolyJet и материала VeroClear RGD810 (Stratasys, США). Пластина-основа содержала три круглые полости диаметром 60 мм, в которые отдельно помещались кольца, пронумерованные от «1» до «3». Первое кольцо — «кольцо поражения» — содержит три круглые полости диаметром 10 мм с соответствующими крышками, в которые помещены моделируемые микрокальцинаты. Два других кольца смоделированы сплошными и не содержат никаких структур. Все три кольца имеют одинаковые размеры, что обеспечивает их взаимозаменяемость и возможность изменять позицию очагов поражения относительно антропоморфного фантома. Различные скопления микрокальцинатов моделируются с помощью разного количества и размера яичной скорлупы.

Преимуществом данного подхода является модульная конструкция, которая позволяет просто и с минимальными затратами интегрировать дополнительные пластины и кольца с различными повреждениями в зависимости от целей использования. Фантомы, изготовленные по данной технологии, предназначены для использования в 2D-ММГ. Для трёхмерной визуализации МЖ очень важно, чтобы физические фантомы имитировали пространственное распределение различных тканей МЖ в трёх измерениях. Это может быть выполнено с помощью одного из подходов, рассмотренных ниже.

В 2018 году N. Okkalidis и соавт. [66] предложили новую методику одновременной печати фантомов МЖ непосредственно с данных КТ пациента по технологии моделирования методом FDM — с помощью изменения плотности заполнения однородного шаблона. Этот шаблон используется для точной имитации внутренней структуры моделируемого 3D-объекта. Наиболее толстые части объекта изготавливаются с максимальной плотностью заполнения 100%, а более мягкие и лёгкие ткани печатаются с меньшей плотностью. Это позволяет реалистично и с учётом рентгенологических особенностей создавать различные типы тканей. Метод основан на считывании

показателей единиц Хаунсфилда с каждого вокселя, и на основании этого позволяет регулировать скорость экструзии нити полимолочной кислоты для получения необходимого количества экструдированной нити. Метод был применён при печати антропоморфного фантома МЖ непосредственно по данным КТ пациента [67]. Первая оценка фантома на обычном компьютерном томографе показала визуальное сходство исходных срезов КТ пациента и фантома, что мотивировало команду на разработку специализированного фантома для КТ-исследований и, в частности, на создание будущей экспериментальной установки для точной дозиметрии КТ. Основные ограничения — длительное время печати (несколько дней) и видимость напечатанного рисунка, обусловленная использованной в исследовании технологии моделирования FDM.

Печать с использованием двух и более материалов

Для создания идеальных антропоморфных фантомов МЖ оптимальным является использование различных печатных материалов. Большой шаг к реализации этой цели был сделан в 2015 году N. Kiarashi и соавт. [68], которым удалось изготовить антропоморфный фантом сжатой МЖ методом 3D-печати с использованием двух материалов параллельно [26, 69]. На 3D-принтере Objet500 Connex были напечатаны две антропоморфные модели МЖ. Первый фантом, получивший название Doublet, был напечатан с использованием одновременно двух материалов, моделирующих железистую и жировую ткани. Для печати фиброгландулярной части использовались материалы TangoGray, VeroWhite. В качестве материалов-наполнителей, приближающихся по рентгеновской плотности к жировой ткани, исследовались смесь сливочного масла и сала в отношении 1:1, пчелиный воск, смола, оливковое масло. Метод со смолой повторялся несколько раз с использованием различных техник заполнения, но всегда приводил к появлению некоторого количества нежелательных воздушных пузырьков.

Физические фантомы имеют реалистичный рентгенографический вид анатомии МЖ как на 2D, так и на 3D-изображениях. Описание ММГ физических фантомов соответствует реальным ММГ человека [70, 71]. Недостатки фантомов связаны с ограниченным динамическим диапазоном и контрастностью, обусловленными отсутствием подходящих материалов для печати. Эта проблема должна быть решена с появлением новых материалов. Несмотря на ограничения в контрастности, фантом Doublet обладает ключевым преимуществом — это конструкция «всё в одном», когда фантом (целиком или по частям) может быть изготовлен за один подход.

Дальнейшее развитие описанного выше подхода к печати антропоморфных моделей МЖ для имитации анатомии пациента с целью оценки эффективности клинической ММГ и цифрового томосинтеза МЖ описано в работе A.H. Rossman и соавт. [72]. Они создали модульный фантом с антропоморфной областью, позволяющей

улучшить выявление очагов поражения и кальцинатов, а также однородной областью для оценки стандартных показателей контроля качества. Для печати фиброгландулярной ткани использовался материал VeroPureWhite и специальная смола Jf Flexible, легированная вольфрамом, а для изображения жировой ткани низкой плотности — материал TangoPlus и смола Jf Flexible стороннего производителя, без легирующего компонента. В конструкции предусмотрена возможность добавления образований, йодированных включений и кальцинатов. Одним из текущих ограничений данного фантома является невозможность достижения рентгенологической плотности МЖ по BI-RADS ниже 36%. От рентгенологической плотности зависит чувствительность изображения: чем выше плотность, тем ниже чувствительность ММГ. В настоящее время усилия направлены на достижение более низкой плотности.

В 2019 г. группа из Неаполя [73] впервые использовала 3D-принтер FDM для изготовления физических фантомов как несжатой, так и сжатой МЖ, имитирующих форму, а также анатомические и рентгенологические свойства реальных тканей МЖ. Для изготовления физического антропоморфного фантома МЖ использовались цифровые фантомы на основе данных КТ МЖ и три различных материала для печати. Поливинилацетат использовался для печати кожи, ABS-пластик и нейлон — для печати жировой и железистой тканей соответственно. Кожные покровы печатались отдельно, поскольку вычислительные фантомы МЖ изготавливаются из трёх материалов, а имеющийся FDM-принтер Ultimaker 3 (Ultimaker, Нидерланды) печатает объекты максимум из двух материалов. Модели имеют 100% плотность заполнения для максимального уменьшения воздушных зазоров. Внутренняя область МЖ может быть представлена как в виде печатных срезов толщиной 10 мм, так и в виде единого блока из двухкомпонентного материала. Кроме того, авторы разработали область в печатных срезах для размещения TLD-чипов в дозиметрических целях, а также специальные отверстия для размещения печатных патологических очагов [73, 74].

Бумажные антропоморфные модели молочной железы

Бюджетный способ изготовления фантомов МЖ — использование офисной бумаги для печати и обычного струйного принтера [75]. В качестве добавок к краске могут быть использованы некоторые рентгеноконтрастные вещества, такие как йодид калия, оксид титана, рентгеноконтраст. Пергаментная бумага также была исследована, и оказалось, что она обладает сходной с жировой тканью рентгеновской плотностью. Физический фантом изготавливается на основе цифровой модели, представленной S.G. Graff и соавт. [21], в виде срезов методом струйной печати с использованием пергаментной бумаги и рентгеноконтрастных чернил, содержащих 33% или 25% йогексола по объёму. Преимуществом такого

подхода к изготовлению антропоморфных фантомов является их низкая цена, поскольку для их производства используются имеющиеся в продаже струйные принтеры, недорогие улучшающие компоненты для чернил и некоторые дешёвые дополнительные материалы. В качестве струйного принтера в данном исследовании использовался серийно выпускаемый настольный струйный принтер Epson Workforce 630 (Epson, Япония). Вместо оригинальных картриджей производителя использовались многоцветные картриджи. Поскольку принтер имеет несколько цветных картриджей, можно печатать дополнительные «ткани» разными цветами. Например, для печати кожи можно определить соответствующую концентрацию йодных чернил и поместить их в отдельный картридж. Затем на кожу и железистую ткань изображения можно нанести различные цвета и печатать соответствующим образом.

Подводя итог, технология 3D-печати — хорошо изученная методика изготовления антропоморфных фантомов МЖ для использования в рентгеновской визуализации [68, 72]. Основное преимущество 3D-печати заключается в том, что она позволяет разрабатывать и печатать сложные конструкции. Тем не менее, некоторые особенности процесса 3D-печати ограничивают его универсальность и целесообразность [41, 76, 77]. Хотя 3D-печать позволяет создавать изделия из различных пластмасс и силиконов, не все они поддаются температурному воздействию, необходимому для 3D-печати. Кроме того, 3D-принтеры имеют небольшие камеры для печати, что ограничивает размер получаемых элементов. С практической точки зрения 3D-печать — это дорогостоящий и медленный процесс, а значит, нецелесообразный для крупносерийного производства. Медленность обусловлена тем, что время, необходимое для создания антропоморфных фантомов с помощью 3D-печати, зависит от сложности конструкции (желаемое количество органических тканей и элементов, которые должны быть включены в структуру фантома, а также желаемый размер). Кроме того, часто возникает необходимость в постобработке 3D-отпечатанных фантомов для удаления вспомогательного материала из конструкции и сглаживания поверхности для достижения требуемой финишной обработки. Она может включать в себя гидроабразивную обработку, выдержку в химических составах и воздушно-тепловую сушку. Каждый из этих вариантов связан с риском повреждения фантомов или появления в них нежелательных частиц, которые могут повлиять на результаты рентгеновской визуализации.

Альтернативным подходом к созданию физических фантомов является послойное создание модели. Каждый слой представляет собой планарное сечение. При таком подходе сложность создания фантома сводится к обработке двумерных слоёв. Впервые этот подход был представлен С. Theodorakou и соавт. [78]. В упомянутой работе каждый слой фантома состоял из подложки

и контрастного материала (красителя), наносимого на подложку с помощью стандартного струйного принтера. С тех пор несколько исследовательских групп развили эту концепцию и сообщили об успешных реализациях [79, 80]. Процесс послойного создания фантома, хотя и позволяет детально формировать свойства рентгеновской плотности путём добавления красителей на двухмерный слой, имеет ряд присущих ему ограничений. В основном эти ограничения связаны с зависимостью от использования контрастных материалов (красителей). Помимо сложностей, связанных с оптимизацией химического состава красителей, контрастный материал часто находится в жидком состоянии, а подложка — в твёрдом. Нанесение жидкого контрастного материала на твёрдую подложку часто приводит к просачиванию красителя в подложку или его растеканию по подложке, что влечёт за собой трудности в управлении позиционированием контрастного материала. Кроме того, при таком подходе обычно требуется многослойное нанесение красителей на одну подложку, что приводит к многоступенчатой сушке, негативно влияющей на время изготовления. Наконец, компоненты струйных принтеров часто не выдерживают многократной подачи красителей. В струйных принтерах используются небольшие сопла для подачи чернил. Некоторые контрастные материалы, например, соединения на основе йода, широко используемые в рентгеновской визуализации, часто приводят к засорению сопел, что требует больших затрат времени и труда на техническое обслуживание для устранения сбоев в производственном процессе.

Краткий обзор коммерческих фантомов

Фантом молочной железы для маммографии и томосинтеза, разработанный Erlor Zimmer и реализуемый компанией GTSimulators

Процесс создания этого коммерческого фантома состоит из двух этапов. В начале происходит создание расчётной модели МЖ по методике С.С. Graff [21]. Поверхность МЖ формируют путём создания оболочки в виде квадратичной полусферы, на которую накладывают слой кожи и сосок. Форма оболочки определяется с помощью двух параметров: определяющих общий объём МЖ и корректирующих кривизну поверхности. С помощью сегментации Вороного внутренняя часть оболочки случайным образом делится на жировой и железистый компоненты, причём каждый железистый компонент содержит сеть протоков с терминальными дольковыми единицами. Затем объём заполняется дополнительными элементами МЖ, такими как связки Купера, грудные мышцы и кровеносные сосуды. Кроме того, смоделировано злокачественное новообразование [81], которое впоследствии введено в модель.

Для создания компрессии МЖ её объём был преобразован в четырёхмерную матрицу, и каждому элементу этой матрицы были приданы упругие свойства, определяемые вокселями железистой или жировой ткани,

расположенными в центре элемента. Затем с помощью линейно-упругого конечно-элементного моделирования была сформирована матрица, и МЖ была сжата в краниокаудальном направлении до толщины 30 мм. Однако никаких ограничений для создания фантома с любой толщиной МЖ. Поскольку модель фантома основана на аналитических выражениях, толщина сжатия и размер вокселя произвольны; в данном исследовании модель МЖ была дискретизирована с размером изотропного вокселя 70 мкм, что соответствует толщине пергаментной бумаги. В зависимости от размера элементов детектора при заданном размере вокселя могут возникать нежелательные эффекты, связанные с дискретизацией изображения.

Второй этап – создание физического фантома методом струйной печати. В качестве принтера использовался серийно выпускаемый настольный струйный принтер (Epson Workforce 630). Разрешение печати было установлено на 363 точки на дюйм, чтобы обеспечить размер точек 70 мкм и соответствовать размеру вокселей цифрового фантома (70 мкм). В этой процедуре на бумагу, служащую в качестве фоновой жировой ткани, наносились специализированные чернила, создающие сходные с железистой тканью характеристики плотности. Чернила синтезировались путём смешивания обычных пигментных чернил (InkThrift, Vermont PhotoInkjet, East Topsham Village, VT) с 350 мг/мл йогексола (Omnipaque, GE Healthcare, США). В одном растворе — 67% чернил и 33% йогексола, в другом — 75% чернил и 25% йогексола. Для выравнивания листов был создан специализированный дырокол для проделывания отверстий над фидуциальными маркёрами, листы затем скользили по стойкам, прикреплённым к специализированной опорной пластине для обеспечения неподвижности листов после размещения. После того как отпечатанные листы были сложены на опорной плите, сверху на стопку помещалась большая специализированная компрессионная лопатка с отверстиями для стоек, чтобы зафиксировать листы и обеспечить равномерное сжатие.

Для демонстрации возможностей фантома после изготовления всей стопки листов в него были включены трёхмерные очаги поражения размером около 5 мм и кластеры, содержащие микрокальцинаты. Трёхмерный очаг поражения сначала вводился виртуально, а затем помещался в физический фантом путём перепечатки выбранных срезов, на которые он распространялся, и подстановки их на место листов без очага поражения в соответствующих местах. Микрокальцинаты моделировались путём дробления яичной скорлупы и размещения её в местах различной плотности желёз на физическом фантоме МЖ. Количество элементов в одном кластере варьировало от 11 до >30. Диаметр кластеров находился в диапазоне от 3,5 мм до 8 мм.

Использованные материалы схожи с жировой и железистой тканями по показателям рентгеновской плотности, а процесс изготовления является точным,

воспроизводимым и может быть использован как для 2D, так и для 3D-визуализации МЖ. Кроме того, данный фантом не ограничивается одной моделью МЖ, и любая виртуальная модель, будучи вокселизированной, может быть напечатана с использованием этого уникального подхода.

Данный фантом прошёл процесс валидации [75] и использовался в исследовании возможностей свёрточных нейронных сетей в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных кальцинатов при обычной и двухэнергетической полноформатной цифровой ММГ [84].

BR3D Breast Imaging Phantom

Данный фантом описан выше в разделе «Фантомы молочной железы, изготовленные с использованием технологии литья» и представлен на рис. 3.

Модель валидирована и использована в многочисленных исследованиях:

- Исследование, посвящённое оптимизации изображений цифрового томосинтеза МЖ на осно-

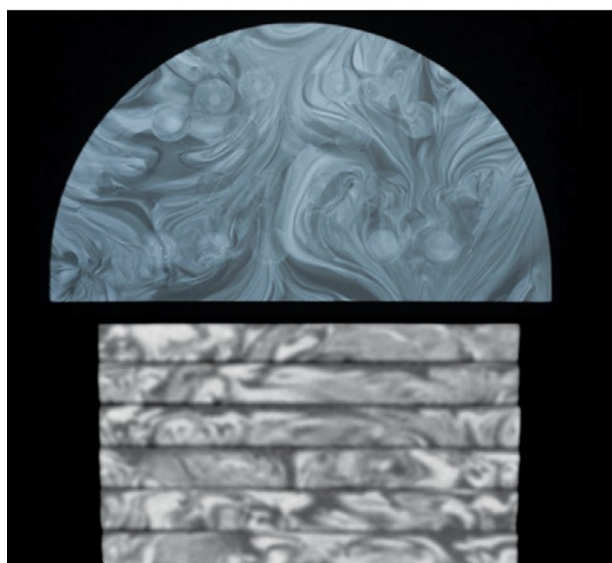
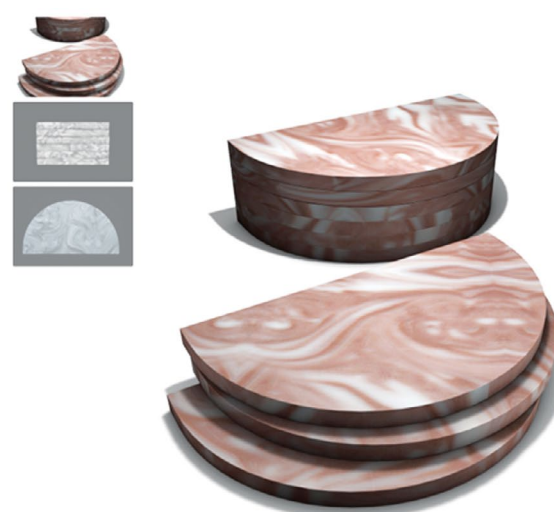


Рис. 3. BR3D Breast Imaging Phantom [82].

ве моделей для итеративной реконструкции [83]. Новый алгоритм реконструкции изображений для цифрового томосинтеза МЖ, реализованный с использованием регуляризатора Total Variation, был проверен на фантоме Model 20 BR3D. Полученные результаты подтверждают способность данного алгоритма к точному изображению микрокальцинатов и образований МЖ.

- Оценка ускорения графического процессора итерационного метода на основе моделей для цифрового томосинтеза МЖ [84]. В исследовании показано, что параллельная обработка, реализованная на трёх различных платах графического процессора, позволяет быстро реализовать итеративную реконструкцию изображений, полученных с помощью цифрового томосинтеза МЖ.
- Оценка генеративно-сопоставительной сети для улучшения качества изображения и снижения дозы облучения при цифровом томосинтезе МЖ [85]. Продемонстрировано улучшение качества изображения при цифровом томосинтезе МЖ в условиях низких доз облучения при предварительной обработке реконструкции с использованием условных генеративно-сопоставительных сетей [cGAN (pix2pix)].

Другие фантомы молочной железы

На рынке существуют коммерческие фантомы МЖ, данные об использовании которых в научных исследованиях недоступны. Среди них:

- Модель 011A производителя CIRS (США) представляет собой тканезквивалентный антропоморфный фантом, предназначенный для проверки работоспособности всех видов ММГ-систем. В качестве тестовых объектов в фантом встраиваются модели кальцификатов, протоков и новообразований.

Размеры тест-объектов варьируют, что позволяет проверять систему на различном уровне сложности. Материал смолы имитирует коэффициенты ослабления фотонов различных тканей МЖ. Средний элементный состав имитируемой ткани основан на индивидуальном элементном составе жировой и железистой тканей. Данный фантом применялся в ряде исследований, направленных на повышение точности диагностических методов [86–88]. Фантом представлен на рис. 4.

- BT-A01 производства True Phantom Solutions (Канада) — изображение женского полуторса в натуральную величину, тщательно проработанное с учётом типичных анатомических особенностей. Используется для ММГ, КТ, МРТ. Целевая аудитория — медицинские работники и студенты.
- Complex Breast Phantom SynAtomY 160650 производства SynDaver (США) — антропоморфный фантом МЖ, предназначен для обучения студентов и медицинских сотрудников. Модальности: ультразвуковое исследование, эластография, ММГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье представлен краткий исторический экскурс в разработку и применение антропоморфных моделей МЖ, предназначенных для рентгеновской визуализации. Различные подходы к созданию таких фантомов имеют как преимущества, так и ограничения. В зависимости от конкретных задач медицинской визуализации предпочтение может быть отдано тому или иному подходу. В то время как вычислительные антропоморфные фантомы обладают анатомической достоверностью и относительной простотой моделирования, изготовление физических антропоморфных моделей сопряжено

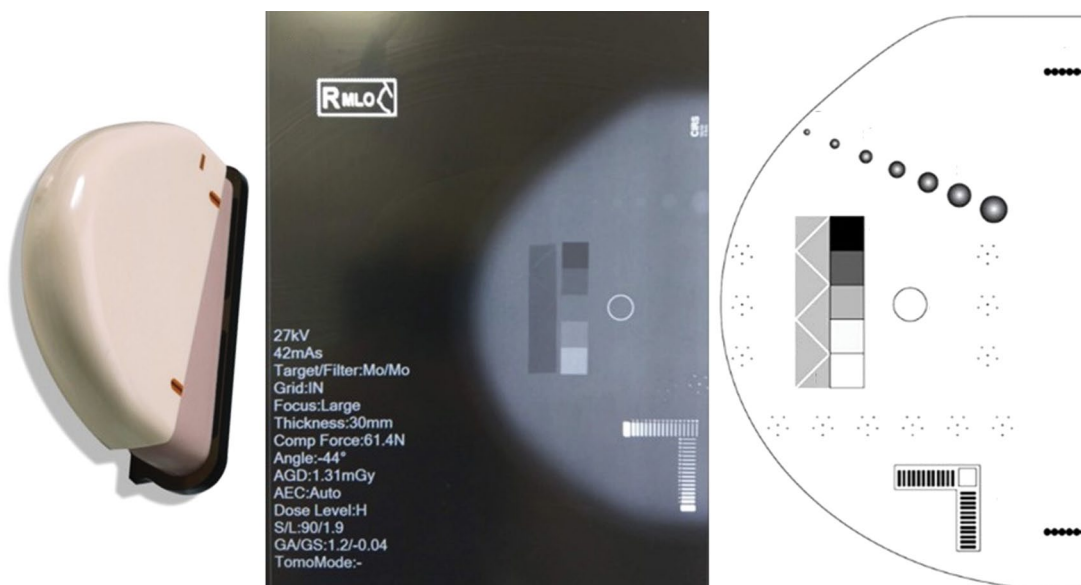


Рис. 4. Модель 011A производителя CIRS.

с трудностями. Имеющиеся технологии затратны и трудоёмки, а диапазон используемых материалов ограничен. Несмотря на то, что в этой области уже проделана большая работа, необходим поиск новых материалов, обладающих коэффициентами поглощения рентгеновского излучения, соответствующими различным типам тканей МЖ. Кроме того, необходимо разрабатывать и внедрять недорогие технологии производства. Это позволит улучшить и ускорить изготовление антропоморфных фантомов МЖ для рентгеновской визуализации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках научно-исследовательской работы «Научное обоснование разработки и применения тканезквивалентных материалов для создания тест-объектов в области лучевой диагностики» (№ в Единой государственной информационной системе учёта: 123092000013-3) в соответствии с Приказом от 21.12.2022 г. № 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счёт средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

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

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: Ю.А. Васильев — концепция и дизайн исследования; анализ материала; утверждение окончательного варианта статьи; О.В. Омелянская — концепция и дизайн исследования; редактирование; утверждение окончательного варианта статьи;

А.А. Насибуллина — написание текста; сбор и обработка материала; анализ материала; Д.В. Леонов — сбор и обработка материала; анализ материала; редактирование; Ю.В. Булгакова — написание текста; анализ материала; Д.А. Ахмедзянова, Ю.Ф. Шумская — написание текста; сбор и обработка материала; обзор литературы; Р.В. Решетников — концепция и дизайн исследования; обзор литературы; редактирование; утверждение окончательного варианта статьи.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leonov D., Venidikova 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 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., Тыров И.А., Владимирский 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., Mettivier 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., 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. 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., 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. 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.** Ikejimba 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

- 1.** 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
- 2.** 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

3. 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
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. Vasilev YA, Tyrov IA, Vladzimirskyy 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
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;37(11):5604–5617. doi: 10.1118/1.3491812
11. 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
12. 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
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;48(5):2682–2693. doi: 10.1002/mp.14826
14. 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
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;48(22):3699–3719. doi: 10.1088/0031-9155/48/22/006
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
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 CG. A new, open-source, multi-modality digital breast phantom. *Proceedings of the SPIE*. 2016;9783. doi: 10.1117/12.2216312
22. 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
23. 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
24. 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
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;114(1–3):406–409. doi: 10.1093/rpd/nch558
26. 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, 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;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, 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;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.** 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;45(9):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)*. 2019:1–5. 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. IWD 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, 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)*. 2020:97. 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;61:62–74. doi: 10.1016/j.combiomed.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. Ikejimba 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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

Viktoria 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

ОБОСНОВАНИЕ

Программное обеспечение с технологиями искусственного интеллекта (ПО с ИИ) может помочь в рутинных и сложных задачах медицинскому персоналу, а также повысить уровень, доступность и скорость оказываемой пациентам медицинской помощи [1–3]. Это стало возможным в большей степени благодаря «Эксперименту по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы» (далее — Эксперимент), а также преемственности зарубежного и отечественного опыта по работе с искусственным интеллектом в здравоохранении [4–7]. Цель Эксперимента — научное исследование возможности использования в системе здравоохранения города Москвы методов поддержки принятия врачебных решений на основе результатов анализа данных с применением передовых инновационных технологий. Были разработаны требования к результатам работы ПО с ИИ по 21 направлению лучевой диагностики. На данный момент врачам доступны результаты более 50 решений на основе искусственного интеллекта. По состоянию на конец сентября 2023 обработано более 10 млн исследований.

Применение новых технологий в здравоохранении требует обязательного соблюдения правил безопасности, поэтому этапы разработки, ввода в эксплуатацию и применения ПО с ИИ должны в обязательном порядке контролироваться [8]. ПО с ИИ требует особого контроля в процессе эксплуатации ещё и по той причине, что в нём возможно смещение результатов при его использовании на отличной от обучающей популяции [9, 10].

Для контроля качества обработки исследований ПО с ИИ в рамках Эксперимента используют ряд тестирований. Самотестирование — начальный этап, предназначен для понимания технической совместимости ПО с ИИ и подаваемых на обработку исследований (входных данных). Следующий этап — функциональное тестирование, которое определяет наличие заявленных функций ПО с ИИ, в том числе и его работоспособность. Оценка ПО с ИИ проводится как с технической, так и с клинической точек зрения, то есть техническими и медицинскими экспертами. Калибровочное тестирование — этап определения метрик работы ПО с ИИ, где основной показатель — площадь под ROC-кривой.

В случае успешного прохождения всех тестирований, ПО с ИИ допускается к работе, при этом по результатам работы для алгоритмов проводят технологический и клинический мониторинги. Техническое тестирование (мониторинг технологических параметров), согласно международным исследованиям, — неотъемлемая часть проверки продукта, которую проводят в рамках комплексного тестирования для возможности использования в условиях реальной клинической практики [11]. Именно поэтому в рамках данной работы мы сосредоточились на мониторинге технологических дефектов.

ЦЕЛЬ

Изучение технологических дефектов ПО с ИИ по результатам Эксперимента, их анализ, статистика и влияние на безопасность и качество ПО с ИИ в условиях работы в клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Условия проведения

Мониторинг выполнялся для всех исследований, проанализированных ПО с ИИ за отчётный период для модальности «Маммография» в 2021 г., по категориям дефектов, указанных в табл. 1 (левая колонка, согласно Приказу Департамента здравоохранения города Москвы № 51 от 26.01.2021 г.) [12]:

- **Группа «а»** — время, затрачиваемое на анализ одного исследования, превышает 6,5 минут. Ограничение по времени было получено эмпирическим путём как среднее время описания исследования ПО с ИИ для того, чтобы врач-рентгенолог смог воспользоваться его результатами.
- **Группа «б»** — отсутствие результатов проанализированных исследований.
- **Группа «в»** — изображения, содержащиеся в результатах работы ПО с ИИ, не соответствуют изображениям нативного (исходного) исследования (искажены). В редких случаях изменение метаданных может приводить к изменению настроек при просмотре исследований, что существенно затрудняет визуализацию оригинального изображения.
- **Группа «г»** — некорректная работа заявленного функционала ПО с ИИ, затрудняющая работу врача или делающая её выполнение невозможным с надлежащим качеством, в том числе — обрезка изображений, изменение яркости/контрастности, отсутствие описания результата, отсутствие разметки при наличии патологии.
- **Группа «д»** — иные нарушения целостности и содержимого файлов с результатами исследований, обуславливающих ограничение их диагностической интерпретации, в том числе — разметка за пределами целевого органа, анализ ПО с ИИ некорректной анатомической области.
- **Группа «е»** — изменение оригинальной серии исследования. В 2022 г. была произведена реструктуризация дефектов, что учтено при обработке данных мониторингов для модальности «КТ» (см. табл. 1, правая колонка).

Продолжительность исследования

Мониторинг проводился ежемесячно до момента окончания участия ПО с ИИ в рамках работы Эксперимента. Отчётный период мониторинга равен календарному месяцу.

Таблица 1. Соотношение критериев технологических дефектов в Приказах Департамента здравоохранения города Москвы

Технологические дефекты согласно Приказу Департамента здравоохранения города Москвы № 51 от 26.01.2021 г. (актуальные для данных маммографии, представленных в статье)	Технологические дефекты согласно Приказу Департамента здравоохранения города Москвы № 160 от 03.11.2022 г. (реструктурированные) (актуальные для данных КТ головного мозга, представленных в статье)
группа «а» — время, затрачиваемое на анализ одного исследования, превышает 6,5 минут группа «б» — отсутствие результатов проанализированных исследований	группа «а» — время, затрачиваемое на анализ одного исследования, превышает 6,5 минут группа «б» — отсутствие результатов проанализированных исследований
—	группа «в» — некорректная работа заявленного функционала ПО с ИИ, затрудняющая работу врача-рентгенолога или делающая её выполнение невозможным с надлежащим качеством
г2 — отсутствие дополнительной серии	в1 — отсутствие дополнительной серии
г3 — отсутствие DICOM SR	в2 — отсутствие DICOM SR
г4 — наличие двух и более DICOM SR	в3 — наличие двух и более DICOM SR
г5 — отсутствие названия ПО с ИИ	в4 — отсутствие названия ПО с ИИ
г6 — отсутствие сведений о версии ПО с ИИ	в5 — отсутствие сведений о версии ПО с ИИ
—	группа «г» — дефекты, связанные с отображением области изображений
в1 — изображения обрезаны	г1 — изображения в дополнительной серии обрезаны
в2 — изменена яркость/контрастность	г2 — яркость/контрастность дополнительной серии не соответствует оригинальному изображению
в3 — проанализированы не все необходимые изображения	г3 — проанализированы не все необходимые изображения
г1 — полное отсутствие результатов работы ПО с ИИ	исключено
г7 — отсутствие предупреждающей надписи: «Только для использования в исследовательских/научных целях»	г4 — отсутствие предупреждающей надписи: «Только для использования в исследовательских/научных целях»
г8 — отсутствие разметки при наличии патологии	«е» — дефекты, связанные с клинической работой
Д1 — противоречие информации DICOM SR и дополнительной серии	исключено
Е — изменение оригинальной серии исследования	г5 — изменение оригинальной серии исследования
—	группа «д» — иные нарушения целостности и содержимого файлов с результатами исследований, обуславливающие ограничение их диагностической интерпретации в том числе
Д2 — разметка за пределами целевого органа	д1 — разметка за пределами целевого органа
Д3 — проанализирована некорректная анатомическая область, проекция или серия	д2 — проанализирована некорректная анатомическая область, проекция или серия

Примечание. SR — structure report.

Промежуточный отчёт по мониторингу дефектов групп «а» и «б» формировался по данным на 10-е и 20-е число каждого месяца и направлялся производителю ПО с ИИ.

Для выборок маммографических исследований в статье указана информация о дефектах с марта по декабрь 2021 года, для выборки КТ-исследований головного мозга — с мая 2022 по май 2023 года. Для различных ПО с ИИ периодичность проводимого мониторинга различна ввиду варьирования момента захода в Эксперимент и времени доработки после получения обратной связи.

Технологический мониторинг выполнялся экспертной группой, в которую входили технические специалисты

и врачи-рентгенологи, прошедшие дополнительное обучение по проведению мониторингов и инструктаж по работе с конкретными ПО с ИИ. Для отчётности по проведённому мониторингу также была разработана и применялась унифицированная форма внутреннего отчёта и инструкция по проведению технологического мониторинга.

Статистический анализ

Для тестирования в ходе проведения технологического мониторинга использовался псевдослучайно отобранный набор данных (выборка исследований) с учётом

следующей пропорции: 25% исследований, в которых ПО с ИИ не обнаружило патологию (группа «без патологии»), и 75% исследований с выявленной патологией (группа «с патологией»). Отобранные исследования с результатами от ПО с ИИ изучались на наличие технологических дефектов. Исследование определялось в группу «с патологией» в случае превышения оптимального порогового значения, установленного при проведении тестирования; в противном случае классифицировалось как «без патологии» [13, 14].

В 2021 году в Эксперименте объём псевдослучайной выборки составлял 20 исследований ежемесячно. При этом необходимо отметить, что это был ещё Пилотный этап проекта, и уровень мощности, согласно номограмме, составлял 42,5% при уровне статистической значимости 0,05. Стандартные различия между элементами выборки — 0,79 [15]. В полноценном проекте после 2021 года, используя риск-анализ, объём выборки составил 80 исследований (обоснование в статье С.Ф. Четверикова и соавт. [13]). Именно такой объём — 80 исследований — составлял ежемесячную выборку для КТ-исследований головного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для проведения технологического мониторинга для модальности «Маммография» всего было использовано 14 выборок по 20 исследований. Сформированные псевдослучайные выборки ежемесячно во временном интервале с марта по декабрь 2021 года направлялись всем работающим (не находящимся на доработке) ПО с ИИ для тестирования.

С целью оценки применимости метода выявления технологических дефектов аналогичный анализ проводился на сформированных псевдослучайных выборках для модальности «КТ головного мозга» на предмет обнаружения внутричерепных кровоизлияний. С мая 2022 по май

2023 года в ПО с ИИ для тестирования ежемесячно направлялись 80 исследований (всего 12 выборок по 80 исследований).

Для построения графика динамики технологических дефектов за период с марта по декабрь 2021 года (для модальности «Маммография») или с мая 2022 по май 2023 года (для модальности «КТ») была использована общая статистика по всем результатам технологического мониторинга ПО с ИИ. Количество технологических дефектов считалось в процентах от общего числа исследований в наборе данных.

На рис. 1 представлена динамика среднего числа технологических дефектов для модальности «Маммография» с марта 2021 года по декабрь 2021 года, где ось ординат — наличие дефектов (представлено в процентном соотношении от общего числа исследований выборки), а ось абсцисс — отчётный период в месяцах. На рис. 2 представлена аналогичная информация для модальности «КТ головного мозга» (период с мая 2022 по май 2023 года).

Для модальности «Маммография» дефекты представлены согласно левой колонке в табл. 1. Из рис. 1 видно, что в начале исследуемого периода мониторинга преобладали дефекты групп «в» (дефекты, связанные с отображением области изображений), «г» (некорректная работа заявленного функционала ПО с ИИ) и «б» (отсутствие результатов проанализированных исследований). К концу периода исследования остались только дефекты группы «в», хотя и их доля также значительно снизилась в процентном соотношении.

Для модальности «КТ» дефекты представлены согласно правой колонке в табл. 1. Из рис. 2 для модальности «КТ головного мозга» на предмет обнаружения внутричерепного кровоизлияния видно, что процент соотношения дефектов к выборке для всех дефектов, кроме группы «б» (отсутствие результатов проанализированных

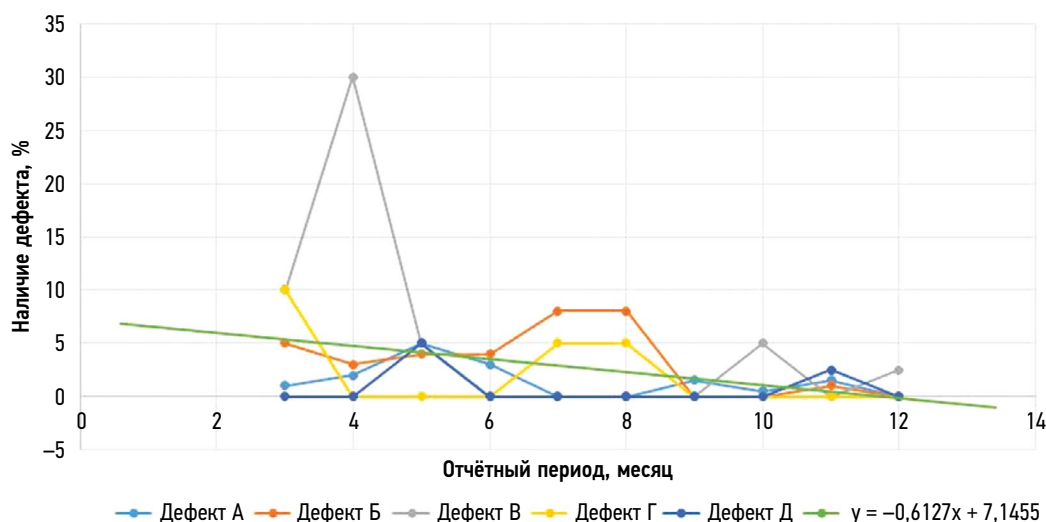


Рис. 1. Динамика выявления среднего числа каждого технологического дефекта для программного обеспечения с искусственным интеллектом модальностью «Маммография». Дефекты распределены по группам согласно Приказу Департамента здравоохранения города Москвы № 51 от 26.01.2021 г.

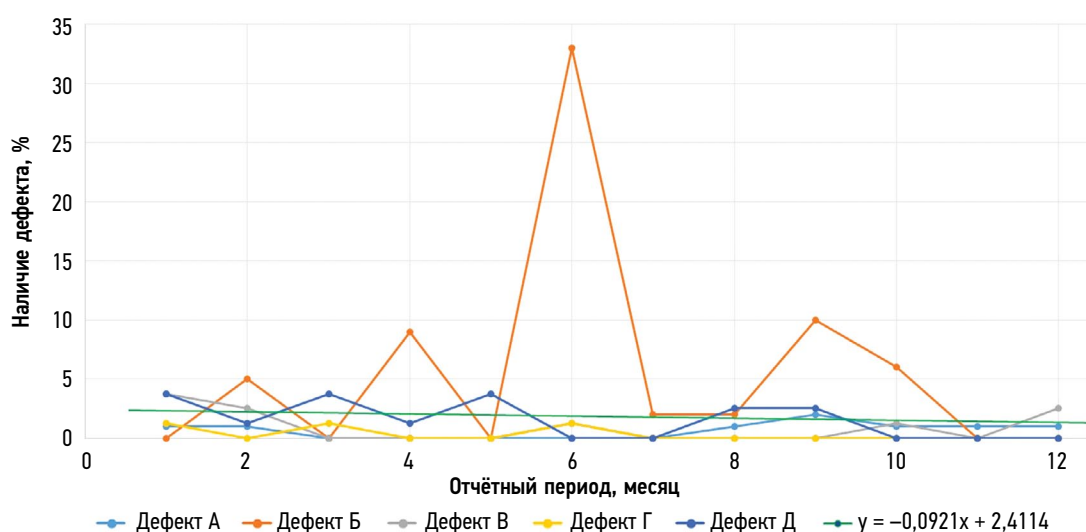


Рис. 2. Динамика выявления числа каждого технологического дефекта для программного обеспечения с искусственным интеллектом модальностью «Компьютерная томография головного мозга» (наличие или отсутствие внутричерепного кровоизлияния). Дефекты распределены по группам согласно Приказу Департамента здравоохранения города Москвы № 160 от 03.11.2022 г.

исследований), был ниже, чем для других проанализированных модальностей. При этом отмечалось снижение (в процентном соотношении) количества дефектов групп «г» (дефекты, связанные с отображением области изображений) и «д» (нарушения целостности и содержимого файлов), тогда как дефекты группы «б» показали большой разброс от месяца к месяцу.

С целью количественной оценки данной тенденции были добавлены соответствующие линии тренда. Это линейные функции вида $k \cdot x + b$, где коэффициент k задаёт наклон кривой аппроксимации, то есть указывает на тенденцию к росту или снижению числа дефектов, а коэффициент b соответствует количеству дефектов в начале мониторинга. Аппроксимация проводилась для всех ПО с ИИ по отдельным модальностям, при этом аппроксимировался сразу весь массив данных (см. рис. 1–2). Зная коэффициент k , можно прогнозировать динамику в ликвидации технологических дефектов для каждого ПО с ИИ в отдельности или для целого направления.

На рис. 3–6 представлены примеры технологических дефектов для ПО с ИИ.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных и проанализированных результатов исследования, модальность «Маммография» показывает отличную тенденцию по снижению числа технологических дефектов (см. рис. 1 — линия тренда). ПО с ИИ с модальностью «КТ головного мозга» имеет более ровную тенденцию к снижению числа технологических дефектов (см. рис. 2 — линия тренда), несмотря на значения дефектов группы «б». Это, в свою очередь, можно объяснить тем, что флуктуации некоторых технологических дефектов связаны с автоматическим выявлением, а также быстрой обратной связью и оперативной

доработкой ПО с ИИ производителем (сменой версии или исправлением ошибок).

Важно отметить, что смена версий ПО с ИИ для модальности «Маммография» пришлась на сентябрь–октябрь 2021 года, и в это же время снизилось в среднем количество дефектов групп «б» и «г» (см. рис. 1). Это может указывать на успешную доработку ПО с ИИ, что, в свою очередь, может свидетельствовать об эффективности применения представленной методологии технологического мониторинга.

Необходимо отметить, что выявление технологических дефектов в рамках проведения технологического мониторинга представляется важной частью комплексного тестирования с целью более безопасной, качественной и эффективной работы ПО с ИИ не только в области лучевой диагностики, но и в целом в медицине. Результаты проведённого анализа показывают, что с уменьшением количества дефектов качество ПО с ИИ возрастает. Таким образом, ПО с ИИ получают больше доверия от пользователей, работая с минимальным количеством дефектов и помогая врачу [16, 17].

Реструктурирование технологических дефектов

На основании результатов мониторинга технологических дефектов и их анализа, приведённых в данной статье, в 2022 году были реструктурированы группы технологических дефектов. Мониторинг дефектов ПО с ИИ для модальности «КТ головного мозга» на предмет наличия или отсутствия внутричерепного кровоизлияния был проведён в соответствии с обновлённой классификацией групп (см. табл. 1, правая колонка). Дефекты групп «а» и «б» проходили проверку в автоматизированном режиме, а дефекты групп «в», «г» и «д» требовали ручной проверки от экспертов. Обновлённый перечень

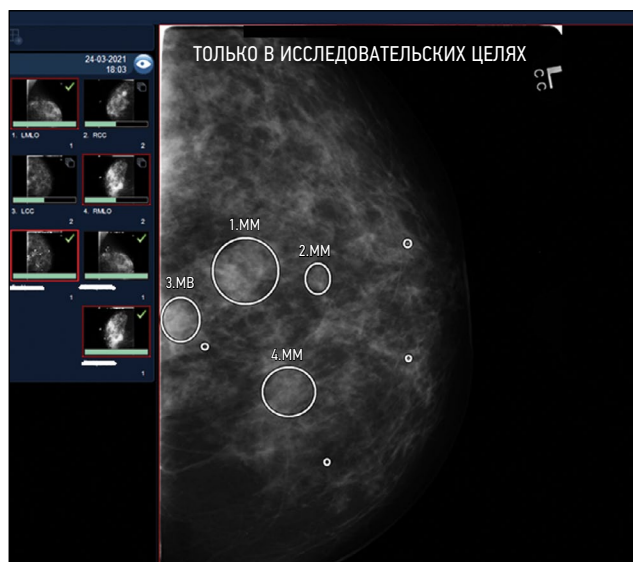


Рис. 3. Дефект — проанализированы не все необходимые изображения. Модальность "Маммография".

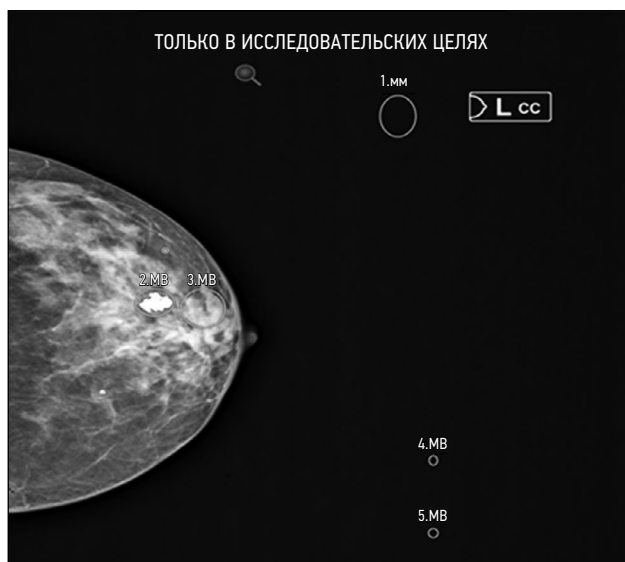


Рис. 4. Дефект — разметка за пределами целевого органа. Модальность "Маммография".



Рис. 5. Дефект — проанализирована некорректная серия (постконтрастная КТ вместо нативной). Модальность "Компьютерная томография".

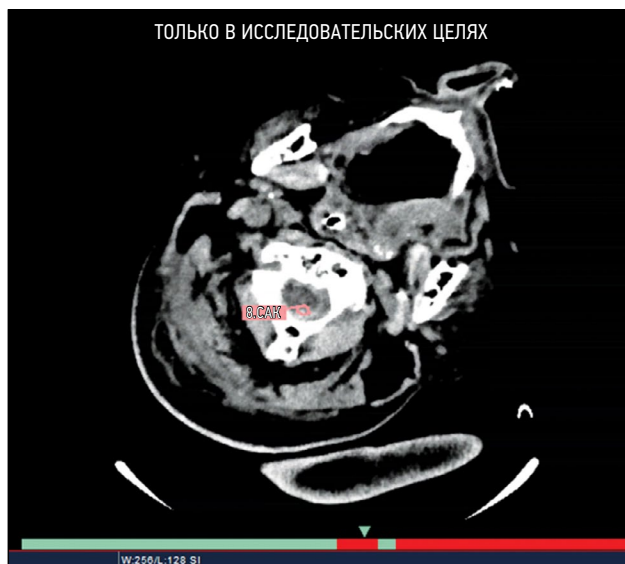


Рис. 6. Дефект — разметка за пределами целевого органа, постконтрастная компьютерная томография вместо нативной. Модальность "Компьютерная томография".

технологических дефектов представлен в Приказе Департамента здравоохранения города Москвы № 160 от 03.11.2022 г. и актуален по настоящее время [18]. Обоснование увеличения числа исследований в выборке представлено в статье С.Ф. Четверикова и соавт. [13]. Подобная реструктуризация технологических дефектов позволила оптимизировать работу экспертов, анализирующих результаты мониторингов ПО с ИИ.

Кроме того, по итогу проведения технологического мониторинга ПО с ИИ в условиях Эксперимента, технологические дефекты согласно Приказу от 2021 г. для модальности «Маммография» можно условно разделить на три группы, касательно безопасности ПО с ИИ как медицинского изделия:

- **Влияют на безопасность пациента и на работу врача** — отсутствие реализации заявленного функционала от производителя; замечания, оказывающие влияние на врача-рентгенолога или затрудняющие его деятельность; необратимое искажение исходных данных исследования. К этой группе относятся, например, дефекты «г» («г2», «г3», «г4»), а также дефект группы «е» (изменение оригинальной серии исследования, что напрямую влияет на безопасность использования ПО с ИИ). Отдельно необходимо рассмотреть дефект «г7» (отсутствие предупредительной надписи: «Только для использования в исследовательских/научных целях»). Этот дефект может иметь место только

в рамках научного исследования, но ни в коем случае не в рамках использования ПО с ИИ как медицинского изделия.

- **Не влияют на безопасность пациента, но влияют на работу врача** — недоработки функционала, которые не соответствуют общепринятым стандартам представления результатов интерпретации исследования. К этой группе можно отнести дефекты групп «д» и «в» («в1», «в2», «в3»).
- **Не влияют на безопасность пациента, не влияют на работу врача** — несущественные недоработки, которые необходимо устранить для более удобной, интуитивно понятной и оперативной работы врача. К данной группе можно отнести дефекты «г5», «г6» и «г8».

Для модальности «КТ» ввиду реструктуризации дефектов (табл. 1) разделение по трём подгруппам касательно безопасности, начиная с ноября 2023 г. и до данного периода, представлялось согласно Приказу 2021 г.:

- **Влияют на безопасность пациента и на работу врача:** дефекты «в» («в1», «в2», «в3»), а также дефект «г4», «г5».
- **Не влияют на безопасность пациента, но влияют на работу врача:** дефекты групп «д» и «г» («г1», «г2», «г3»).
- **Не влияют на безопасность пациента, не влияют на работу врача:** дефекты «в4» и «в5».

Графически информация об изменении количества дефектов по группам и по месяцам представлена на рис. 7–8 для обеих модальностей.

Для модальности «Маммография» (см. рис. 7) дефекты, влияющие на безопасность пациента и на работу врача, в результате доработки ПО с ИИ не выявляются после июня. Дефекты, влияющие на работу врача, но не влияющие на безопасность пациента, также имеют тенденцию к снижению к моменту окончания периода исследования.

Для модальности «КТ головного мозга» (см. рис. 8) наиболее часто встречающиеся дефекты (влияющие на работу врача, но не влияющие на безопасность пациента) не имеют явной тенденции к снижению.

Представленная в данной статье методология мониторинга технологических дефектов позволяет осуществлять контроль технической стабильности алгоритмов, что имеет важное практическое значение при оценке ПО с ИИ, его безопасности. Применяемая методология контроля работы ПО с ИИ на потоке позволила выявить технологические дефекты и доработать решения, что в конечном итоге привело к повышению технологической стабильности ПО с ИИ, что мы видим на примере данных анализа КТ головного мозга. Таким образом, разработанная методология оказалась эффективным и универсальным инструментом повышения технической стабильности ПО с ИИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлен перечень основных технологических дефектов, возникающих при внедрении ПО с ИИ, а также методология мониторинга технологических дефектов, основанная на регулярном выборочном

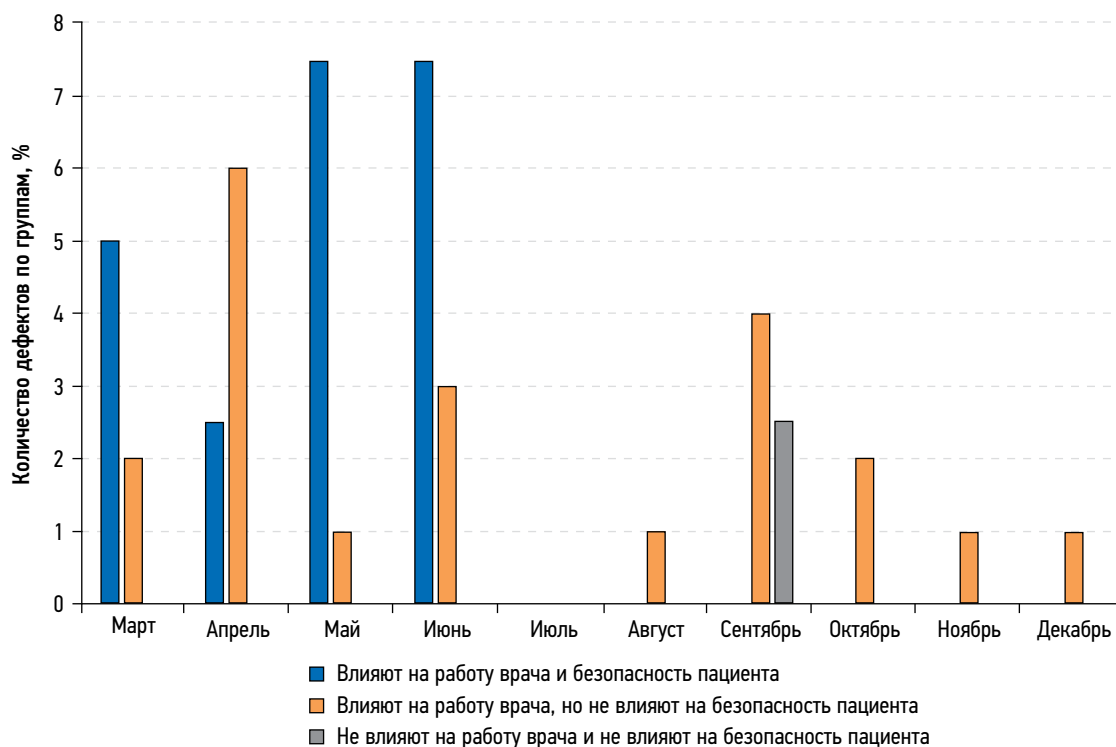


Рис. 7. Количество дефектов в группе в динамике для модальности «Маммография».

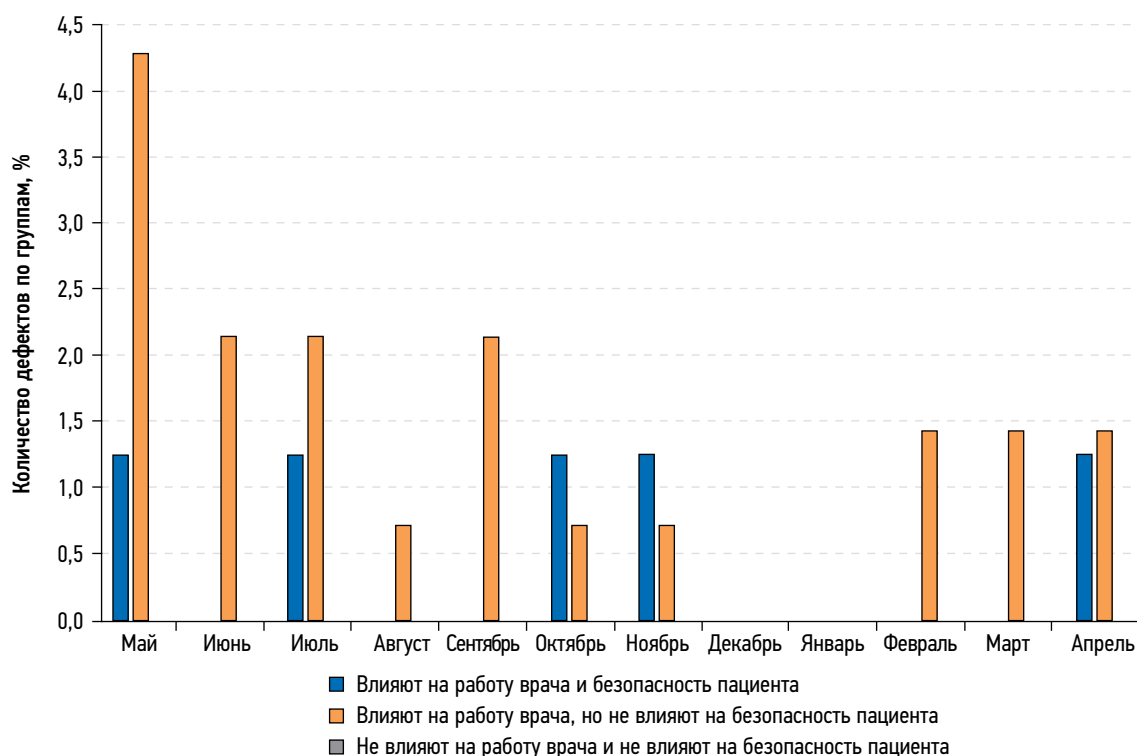


Рис. 8. Количество дефектов в группе в динамике для модальности «Компьютерная томография».

контрольном тестировании, позволяющая повышать техническую стабильность ПО с ИИ. Разработанная методология тестирования ПО с ИИ при выявлении технологических дефектов представляется частью мониторинга безопасности, качества и эффективности для тестирования ПО с ИИ в условиях работы в реальной клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Анализ и оценка технологических дефектов КТ-выборки на предмет наличия или отсутствия внутричерепного кровоизлияния подготовлено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-25-20231, <https://rscf.ru/project/22-25-20231/>.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: В.В. Зинченко — структурирование и анализ полученных результатов, написание рукописи статьи; К.М. Арзамасов — получение данных технологического мониторинга, анализ полученных результатов, корректировка рукописи статьи;

Е.И. Кремнева — структурирование и анализ полученных результатов (компьютерная томография), написание текста статьи; А.В. Владимирский — рецензирование рукописи статьи, формирование гипотезы исследования; Ю.А. Васильев — формирование гипотезы исследования, общее управление исследованием.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. Analysis of technological defects in computed tomography dataset with or without intracranial bleeding was funded by Russian Science Foundation Grant № 22-25-20231, <https://rscf.ru/project/22-25-20231/>.

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 contribution is distributed as follows: V.V. Zinchenko — structuring and analysis of the results obtained (mammography modality), writing the manuscript of the article; K.M. Arzamasov — obtaining technological monitoring data, analyzing the results obtained, correcting the manuscript of the article; E.I. Kremneva — structuring and analysis of the results obtained (computed tomography modality), writing the manuscript of the article; A.V. Vladzmyrskyy — review of the manuscript of the article, formation of the research hypothesis; Yu.A. Vasilev — formation of the research hypothesis, general management of the research.

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

1. Vladimirkii AV, Vasil'ev YuA, Arzamasov KM, et al. *Computer Vision in Radiologic Diagnostics: the First Stage of Moscow experiment*. Vasil'ev YuA, Vladimirkii AV, editors. Publishing solutions; 2022. (In Russ).
2. Ranschaert ER, Morozov S, Algra PR, editors. *Artificial Intelligence in Medical Imaging*. Berlin: Springer; 2019. doi: 10.1007/978-3-319-94878-2
3. Gusev AV, Dobridnyuk SL. Artificial intelligence in medicine and healthcare. *Information Society Journal*. 2017;(4-5):78–93. (In Russ).
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
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;17:1969–1977. 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;15(4):661–672. doi: 10.1007/s11548-020-02132-z

10. 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 «VNIИИМТ» Roszdravnadzor. Moscow; 2021. (In Russ).

11. 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

12. 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).

13. 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

14. 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

15. 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

16. 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):76–92. doi: 10.25881/18110193_2022_4_76

17. Vladzimirsky AV, Gusev AV, Sharova DE, et al. Health Information System Maturity Assessment Methodology. *Medical Doctor and IT*. 2022;(3):68–84. doi: 10.25881/18110193_2022_3_68

18. 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).

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

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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острый миокардит, определяемый как внезапное воспалительное повреждение миокарда, поражает примерно от 4 до 14 человек на 100 000 населения ежегодно во всём мире, при этом смертность от острого миокардита составляет 1–7% [1]. Именно поэтому своевременная диагностика для определения прогноза и тактики лечения — крайне важная задача клинициста.

Нечётко очерченные симптомы в дебюте болезни, отсутствие специфических клинических признаков миокардита, минимальные изменения при физикальном обследовании [2] и редкое выполнение эндомиокардиальной биопсии миокарда как «золотого стандарта диагностики» приводят к гиподиагностике данного заболевания в реальной клинической практике [3].

Тем не менее, такие критерии диагностики миокардита, как наличие предшествующей инфекции, доказанной клиническими и/или лабораторными данными, а также клинические и диагностические признаки поражения миокарда, появившиеся вновь, не потеряли своей актуальности [4].

Клинические признаки:

- боль в грудной клетке;
- аритмии неясного генеза;
- симптомы сердечной недостаточности;
- синкопальные состояния и/или предотвращённая внезапная смерть (успешная реанимация);
- кардиогенный шок — при отсутствии поражения коронарных артерий (КА) и других сердечно-сосудистых заболеваний, которые могли вызвать это состояние.

Диагностические критерии:

- лабораторные — повышение следующих показателей, при уровне убедительности рекомендации (УУР) С и уровне достоверности доказательств (УДД) 5:
 - тропонинов Т и I;
 - лактатдегидрогеназы;
 - креатинкиназы-МВ (МВ-КФК);
 - мозгового натриуретического пептида (NT-proBNP);
 - сывороточных кардиальных аутоантител.
- инструментальные:
 - электрокардиография (ЭКГ), УУР С, УДД 4: блокады, аритмии, изменения сегмента ST-T;
 - эхокардиография (ЭХО-КГ), УУР А, УДД 5: функциональные и/или структурные изменения;
 - магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием, УУР А, УДД 2: отёк миокарда и/или позднее контрастное усиление;
 - морфологические, УУР С, УДД 4: результаты эндомиокардиальной биопсии.

В связи с тем, что распространённость миокардита недооценивается из-за неспецифических симптомов его

дебюта и/или бессимптомного течения болезни, каждый клинический случай представляет интерес с точки зрения возможности ранней диагностики этого заболевания.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент М., 33 года, без коморбидной патологии и отягощённой по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственности, не курящий, ведущий физически активный образ жизни, был госпитализирован в отделение кардиореанимации в связи с подозрением на острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST. При поступлении предъявлял жалобы на интенсивные боли за грудиной «пекущего и жгучего» характера.

Анамнез

За 2 дня до госпитализации в покое ночью впервые возникли описанные боли, которые сохранялись более часа, затем прошли самостоятельно.

Похожий приступ болей повторился в следующую ночь, однако болевой синдром был более длительный. На ЭКГ, зарегистрированной бригадой скорой медицинской помощи, определялся нижнепредсердный ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 55 в минуту. В отведениях II, III, aVF, V5–6 отмечалась элевация сегмента ST максимумом до 2 мм, в отведениях aVR, aVL — депрессия сегмента ST (рис. 1).

В связи с выраженным болевым синдромом за грудной и выявленными на ЭКГ изменениями на догоспитальном этапе проведена терапия: морфин внутривенно 10 мг, клопидогрел 600 мг, ацетилсалициловая кислота 250 мг.

Обследование

При поступлении в стационар: сознание ясное; пациент контактен, адекватен, ориентирован. Кожный покров обычной окраски, нормальной влажности. Основные показатели:

- температура тела: 36,8 °С;
- подкожно-жировой слой развит умеренно, индекс массы тела 27,6 кг/м², периферических отёков нет;
- частота дыхания в покое: 16 в минуту;
- сатурация: 98% на атмосферном воздухе;
- артериальное давление: 130/80 мм рт. ст.;
- частота сердечных сокращений (ЧСС): 100 в минуту, ритм правильный.

Левая граница относительной сердечной тупости в пятом межреберье — на 1,5 см кнутри от левой среднеключичной линии, правая — по правому краю грудины, верхняя — в третьем межреберье.

Физиологическая акцентуация тонов сохранена. Шумы не выслушиваются. В лёгких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена (ординаты по Курлову 10×8×7 см), селезёнка не пальпируется. Стул, диурез в норме.

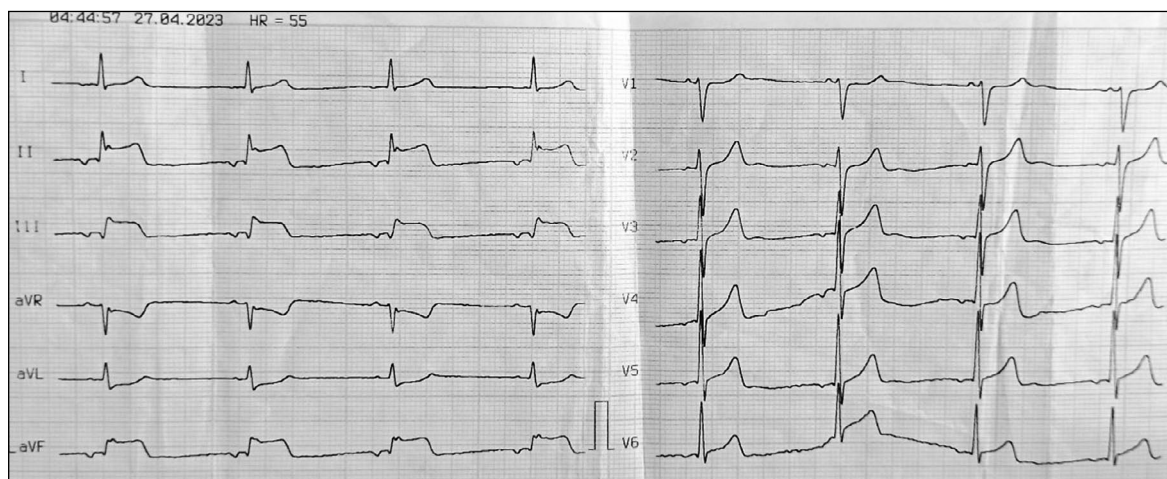


Рис. 1. Электрокардиография пациента М. на догоспитальном этапе.

Анализ крови выявил повышение концентраций С-реактивного белка, антистрептолизина О и тропонина I, а также увеличение активности аспаратаминотрансферазы (табл. 1).

Клиническая картина, изменения на ЭКГ и повышение уровня кардиоспецифических ферментов при поступлении в стационар трактованы как инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST.

Проведена экстренная коронароангиография (КАГ), по данным которой стенотического поражения коронарного русла в бассейне левой КА (рис. 2, а) и правой КА (рис. 2, б) не выявлено, отмечены признаки умеренного периферического вазоспазма (рис. 2).

По данным ЭХО-КГ фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила 60%. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Гипертрофии миокарда ЛЖ не выявлено.

Полости сердца не расширены. Сократительная функция миокарда правого желудочка (ПЖ) сохранена. Систолическое давление в лёгочной артерии — 23 мм рт. ст. Трикуспидальная регургитация 0–1 степени. Отмечается некоторое уплотнение листков перикарда.

По данным суточного мониторирования ЭКГ:

- основной ритм — синусовый, периоды синусовой тахикардии, умеренной синусовой брадикардии, синусовой аритмии;
- средняя ЧСС — 73 в минуту;
- максимальная ЧСС (средняя) — 111 в минуту;
- минимальная ЧСС (средняя) — 53 в минуту;
- три одиночных наджелудочковых экстрасистолы, пауз ритма длительностью свыше 2 секунд не зарегистрировано;
- регистрировалась элевация сегмента ST до 0,2–1,0 мм (по 1 каналу).

Таблица 1. Лабораторные данные пациента М.

Показатель	Результат	Норма
Гемоглобин, г/л	140	130–160
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,04	4,00–5,00
Лейкоциты, $10^9/л$	6,5	4,00–9,00
Лимфоциты, $10^9/л$	2,5	2,0–6,5
С-реактивный белок, мг/л	10,45*	до 6
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	65*	до 50
МВ-КФК, Ед/л	1,0	до 25
Антистрептолизин О, ГЭ/мл	738,9*	до 200
Суммарные антитела к кардиолипину, МЕ/л	1,7	до 12
Антитела к ds ДНК (IgG), МЕ/мл	2,6	до 20,0
Антиядерные антитела (полуколичественно)	0,2	до 1,0
Тропонин I (количественно), нг/мл	2,6*	до 0,2
NT-proBNP	54	0–125

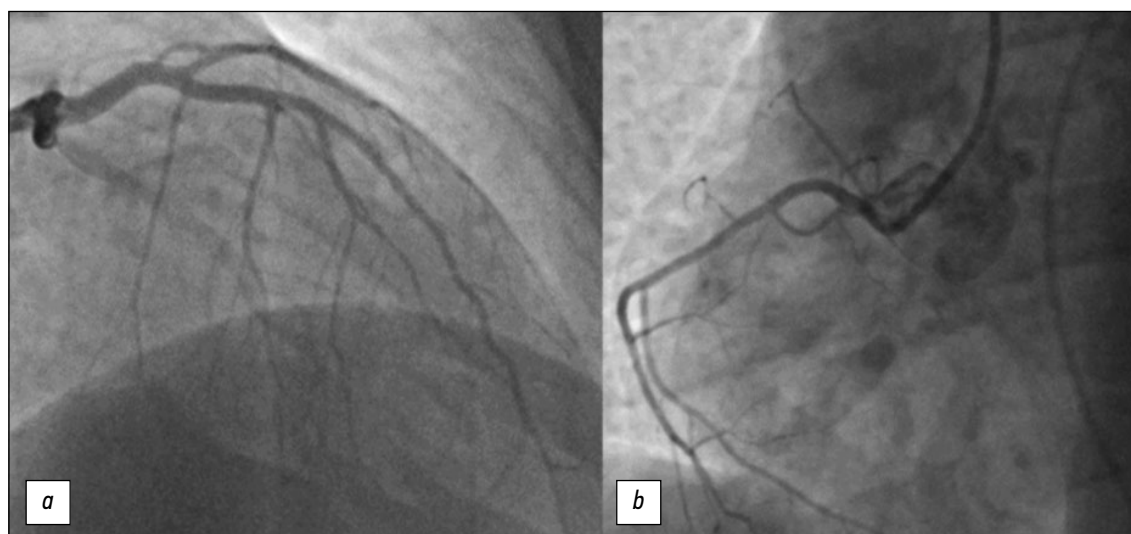


Рис. 2. Коронароангиография пациента М.: *a* — левая коронарная артерия; *b* — правая коронарная артерия.

Терапия

Пациенту проводилось лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами минералокортикоидных рецепторов и бета-адреноблокаторами, на фоне чего состояние улучшилось, боли за грудиной не рецидивировали. В течение 10 дней нормализовалась концентрация тропонина I и уровни маркёров воспаления.

Отмечена положительная динамика по данным ЭКГ (рис. 3):

- очаговые изменения миокарда в задне-диафрагмальной и боковой стенках левого желудочка — в отведениях qR II, Qr III, qr aVF;
- элевация сегмента ST в II, III, aVF, V4–6 до 0,8 мм (в динамике регресс более 50% от исходного) с формированием негативных зубцов Т в отведениях II, III, aVF, V5–6.

Клинический диагноз

Таким образом, у пациента молодого возраста с выраженным болевым синдромом за грудиной выявлены интактные КА и сохранённая ФВ ЛЖ с отсутствием

нарушений локальной/диффузной сократимости по данным ЭХО-КГ. При этом обращало на себя внимание исходное повышение уровня тропонина, антистрептолизина О, аспаратаминотрансферазы и С-реактивного белка, а также выраженные изменения на ЭКГ с положительной динамикой, поэтому обсуждалась постановка диагноза миокардит.

При детальном расспросе было выяснено, что за 10–12 дней до госпитализации пациент испытывал боли в горле и повышение температуры выше 38 °С (в течение трёх дней). Мазок из носоглотки на коронавирусную инфекцию методом полимеразной цепной реакции — отрицательный. На фоне проводимой на амбулаторном этапе антибактериальной терапии отмечен положительный эффект в виде регресса лихорадки и боли в горле.

Учитывая хронологическую связь инфекции с клинической картиной заболевания и псевдоинфарктными изменениями на ЭКГ при отсутствии поражения КА, а также повышение активности кардиоспецифических ферментов, вероятность острого миокардита была высокой. С целью

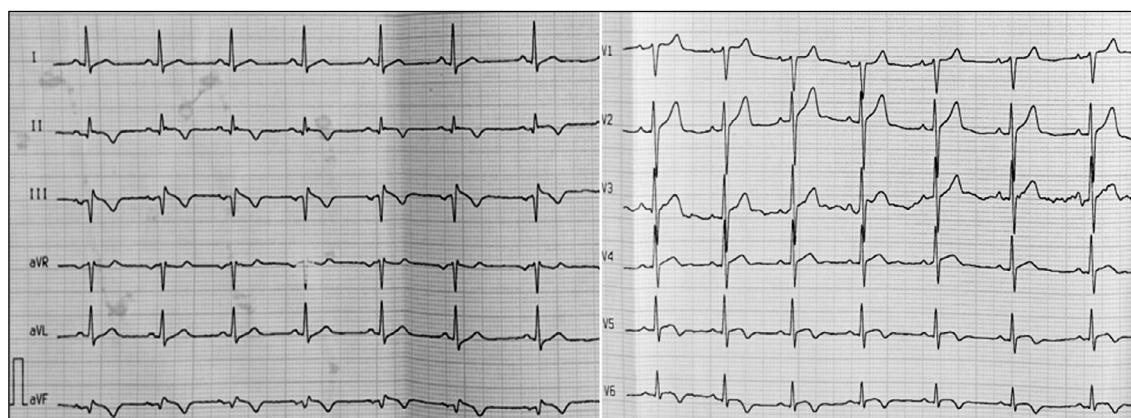


Рис. 3. ЭКГ пациента М. в динамике.

верификации диагноза была выполнена МРТ сердца с гадолиний-содержащим контрастным средством.

По данным МРТ сердца с контрастированием, камеры сердца в размерах не увеличены:

- конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ — 52 мм;
- индексированный конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ — 59 мл/м² (норма: 59– мл/м²);
- КДР ПЖ — 43 мм;
- индексированный КДО ПЖ — 72 мл/м² (норма: 57–109 мл/м²);
- размер левого предсердия — 41 мм, правого предсердия — 48 мм;

Толщина миокарда ПЖ — 3–4 мм. Участков локального выбухания, зон дискинеза свободной стенки ПЖ не выявлено.

Гипертрофии миокарда ЛЖ нет: толщина базальных и средних сегментов не превышает 10 мм, толщина апикальных сегментов — 4–5 мм; индексированная масса миокарда ЛЖ — 56 г/м² (норма: 41–86 г/м²). Миокард ЛЖ равномерно утолщается в систолу, нарушений сегментарной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. Глобальная сократимость ЛЖ не снижена, ФВ ЛЖ 64%.

Тромбы в камерах сердца отсутствуют. Митральная регургитация 1 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Грудная аорта имеет ровные контуры, не расширена, сигнал от кровотока в её просвете однородный. Лёгочная артерия и её ветви не расширены. Верхняя

и нижняя полые вены не расширены. В полости перикарда отмечается «следовое» количество свободной жидкости на уровне базальных боковых сегментов ЛЖ и средних отделов ПЖ. Листки перикарда не утолщены, не контрастируются. Гидроторакса нет.

Отмечались признаки воспалительного поражения миокарда: участки раннего и отсроченного контрастирования в базальных и средних боковых и нижних сегментах с переходом на апикальный нижний сегмент ЛЖ (рис. 4, *a–c*), а также признаки отёка миокарда в указанных сегментах (рис. 5, *a*).

Заключение МРТ сердца: МР-признаки миокардита в ранней подострой стадии (участки раннего и отсроченного контрастирования миокарда нижней и боковой стенок левого желудочка с признаками отёка).

Таким образом, на основании клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных поставлен диагноз: острый инфекционно-аллергический миокардит, псевдокоронарный клинический вариант, подострое течение. КАГ: без стенотического поражения коронарных артерий.

Согласно классификации миокардитов клиники Mayo [5], основанной на оценке исходного состояния, пациент имел низкий риск сердечно-сосудистых осложнений и благоприятный прогноз (табл. 2). Однако, учитывая данные МРТ сердца, можно обсуждать группу промежуточного риска.

Пациент выписан с улучшением с рекомендацией продолжить назначенную терапию и повторить МРТ сердца в динамике.

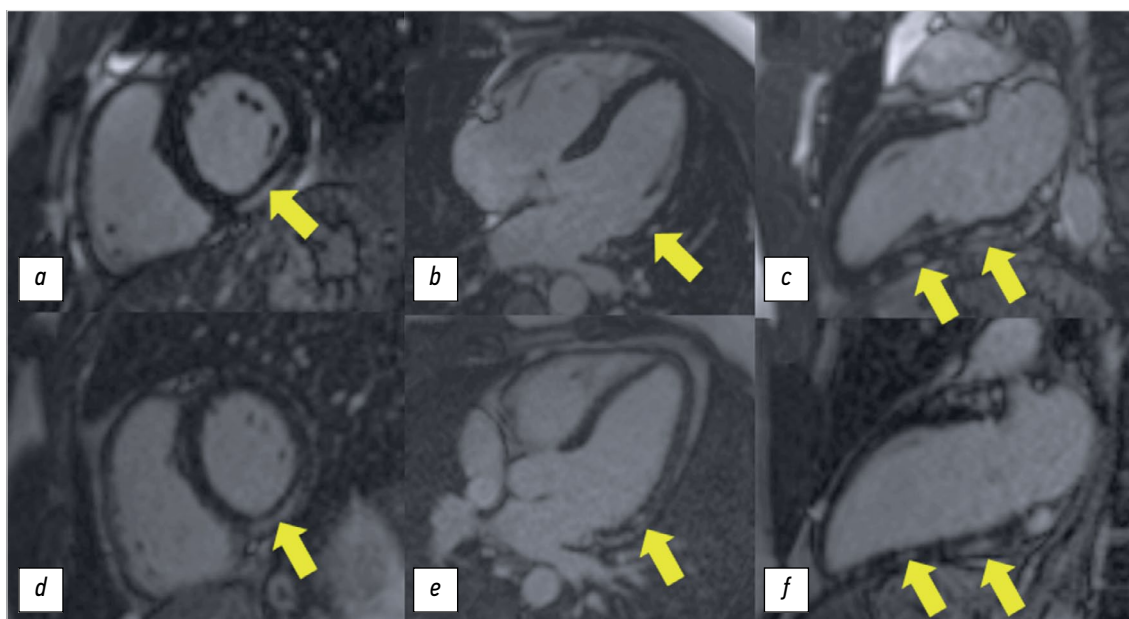


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография сердца в режиме отсроченного контрастирования с гадолиний-содержащим контрастирующим средством усиления (через 7–15 мин после введения контрастного препарата), импульсная последовательность Flash 2D Inversion Recovery: *a, d* — короткая ось левого желудочка в базальных сегментах; *b, e* — длинная ось левого желудочка, четырёхкамерная проекция; *c, f* — длинная ось левого желудочка, двухкамерная проекция. Верхний ряд, *a–c* — магнитно-резонансная томография сердца исходно: в базальных и средних боковых и нижних сегментах с переходом на апикальный нижний сегмент левого желудочка отмечаются субэпикардальные участки контрастирования (жёлтые стрелки); нижний ряд, *d–f* — магнитно-резонансная томография сердца в динамике через 1,5 месяца: сохраняются участки отсроченного контрастирования прежней локализации и интенсивности.

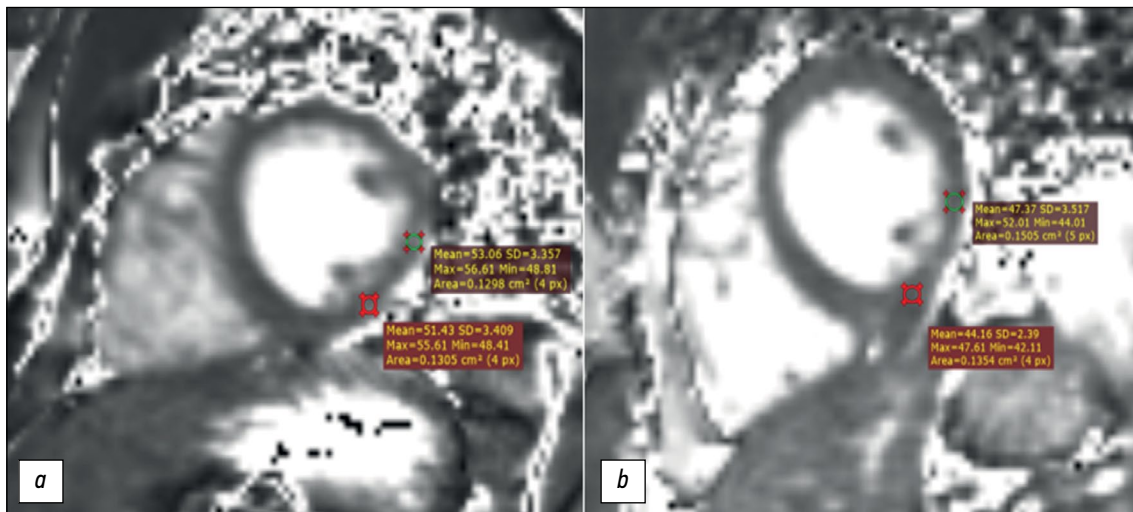


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография сердца в режиме T2-картирования по короткой оси левого желудочка в базальных сегментах: *a* — магнитно-резонансная томография сердца исходно: в области нижнего и нижнебокового сегментов отмечается повышение времени релаксации T2 (>50 мсек), что свидетельствует о наличии отёка; *b* — магнитно-резонансная томография сердца в динамике через 1,5 месяца: параметр нативного T2 в пределах нормальных значений (<50 мсек). Цифрами указаны значения времени релаксации T2 в мсек.

Через 1,5 месяца, по данным МРТ сердца с контрастированием, в базальных и средних нижних сегментах сохраняется участок субэпикардального отсроченного контрастирования прежней протяжённости (см. рис. 4, *d–f*), признаков отёка миокарда в этих сегментах не отмечается (рис. 5, *b*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность МРТ сердца подчёркивается в рекомендациях Европейского общества кардиологов [6], а также в российских клинических рекомендациях по диагностике миокардита [4]. С этой целью были разработаны критерии Lake-Louise, первоначально опубликованные в 2009 году и включавшие на тот момент

оценку таких признаков, как гиперинтенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях (ВИ) и последовательности «инверсия-восстановление с коротким T1», а также отсроченное накопление контрастного препарата по некоронарогенному типу [7].

Ввиду того, что эффективность использования первоначальных критериев Lake-Louise была ограничена субъективностью качественной оценки вышеуказанных признаков, в 2018 году критерии были пересмотрены и дополнены параметрическим картированием, которое позволяет дать количественную оценку региональному и глобальному времени релаксации T1 и T2 миокарда, а также объёму внеклеточного пространства (extracellular volume, ECV). В результате новые критерии Lake-Louise имеют более высокие показатели чувствительности

Таблица 2. Клинические варианты дебюта миокардита (клиника Mayo)

Низкий риск	Промежуточный риск («серая зона»)	Высокий риск
Боль в грудной клетке	Умеренно выраженные сохраняющиеся структурные и функциональные изменения миокарда	Выраженная стойкая дисфункция ЛЖ и декомпенсация кровообращения
Суправентрикулярные нарушения ритма	Нестойкие желудочковые аритмии	Жизнеугрожающие аритмии
AV-блокады	Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости не регистрируются	Стойкие AV-блокады
Сохранённая ФВ ЛЖ	Позднее накопление гадолиния в миокарде в отсутствие ремоделирования камер сердца	Рецидивирующие синкопальные состояния
Быстрый ответ на терапию (1–4 недели)		
Прогноз благоприятный	Прогноз неопределённый	Прогноз неблагоприятный

и специфичности по сравнению со старыми (88% и 96% соответственно) [8].

Подтверждением воспалительного поражения сердца служит выполнение хотя бы одного критерия в каждой из категорий:

- признаки отёка миокарда на основании данных T2-ВИ (гиперинтенсивность миокарда на T2-ВИ или высокие значения показателя T2-релаксации) [9];
- признаки повреждения миокарда на основании T1-ВИ (неишемический паттерн отсроченного контрастирования или высокие значения показателя T1-релаксации и/или ECV) [10].

При наличии только одного маркера диагноз воспалительного поражения миокарда может быть рассмотрен при условии наличия клинических и/или лабораторных проявлений, однако специфичность МРТ в этом случае ниже. Дополнительными признаками воспалительного поражения сердца являются систолическая дисфункция (участки гипо- или акинезии) и признаки перикардита (накопление контраста листками перикарда). Важно заметить, что применение данных критериев оправданно только в случае наличия симптомов и признаков воспалительного поражения сердца, а не в качестве методики скрининга бессимптомной популяции [11, 12].

В обсуждаемом клиническом случае проведение МРТ сердца с контрастированием позволило подтвердить клинический диагноз. У пациента по данным МРТ сердца исходно присутствовало по одному признаку из вышеназванных критериев диагностики миокардита (отёк миокарда по данным T2-картирования и признаки неишемического поражения миокарда по данным отсроченного гадолиниевого усиления). По данным МРТ в динамике, через 1,5 месяца признаков отёка миокарда не отмечалось, что свидетельствует о регрессе острого воспалительного процесса в миокарде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МРТ сердца с контрастированием, являясь высокоинформативным методом визуализации при воспалительных заболеваниях миокарда как для первичной диагностики, так и для оценки в динамике, позволяет окончательно верифицировать диагноз.

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Потешкина Н.Г. — разработка концепции статьи, написание текста; Ковалевская Е.А. — написание и рецензирование текста, Синицын В.Е. — разработка концепции статьи, утверждение окончательного варианта текста, Мершина Е.А. — утверждение окончательного варианта текста, Филатова Д.А. — написание и рецензирование текста, Селиванова Г.Б. — написание и рецензирование текста, Шашкина Я.Р. — написание и рецензирование текста.

Информированное согласие на публикацию. Пациент предоставил информированное добровольное согласие на публикацию персональных медицинских данных в обезличенной форме в журнале Digital Diagnostics.

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. Poteshkina 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, Mershin 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.

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 // Рос-

сийский 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/eh210

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., Thavendiranathan 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/eh210

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, Merzhina 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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

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;
e-mail: yavilika-medik@mail.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. Mershina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant professor;
ORCID: 0000-0002-1266-4926;
eLibrary SPIN: 6897-9641;
e-mail: vsini@mail.ru

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;
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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением суставов и внесуставными проявлениями. Данное заболевание чаще встречается у женщин. Как правило, оно манифестирует в возрасте 35–60 лет (не учитывая ювенильную форму РА) [1–3].

Распространённость РА в мире среди взрослого населения довольно высока — от 0,5 до 2%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году общее количество больных РА насчитывало 18 миллионов человек [4]. В России на момент 2017 года было официально зарегистрировано 301,2 тысячи пациентов с РА, однако, по данным Российского эпидемиологического исследования, этим заболеванием страдает примерно 0,6% общей популяции [2].

Диагноз РА основывается на результатах клинических и лабораторных исследований, данных лучевой диагностики. Существуют критерии 2010 ACR-EULAR (англ. American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism), по которым результат в 6 и более баллов (из 10 максимальных) указывает на наличие РА у пациента (табл. 1) [2, 5].

Для РА наиболее характерны следующие клинические проявления:

- артралгии;
- утренняя скованность движений в поражённых суставах (более 30 минут);
- повышение температуры;
- наличие ревматоидных узелков под кожей;
- слабость;
- потеря веса.

Как правило, сначала симметрично поражаются мелкие суставы (проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые). Затем, при прогрессировании заболевания, затрагиваются более крупные суставы. Заболевание может иметь лёгочные, почечные, сердечно-сосудистые и кожные проявления [1–3].

Рентгеновские методы широко применяются в диагностике и оценке динамики течения РА. Они позволяют выявлять и оценивать как проявления РА, затрагивающие опорно-двигательный аппарат, так и внесуставные проявления (поражения дыхательной системы, сердца, наличие спленомегалии при синдроме Фелти).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сегодня часто используется для оценки суставных проявлений

Таблица 1. Критерии 2010 American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism для диагностики ревматоидного артрита [2, 5]

Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0–5 баллов)	
Вовлечён 1 крупный сустав	0 баллов
Вовлечены 2–10 крупных суставов	1 балл
Вовлечены 1–3 мелких суставов	2 балла
Вовлечены 4–10 мелких суставов	3 балла
Вовлечены более 10 суставов, из которых хотя бы 1 мелкий	5 баллов
Результаты лабораторных методов определения РФ и АЦЦП (0–3 балла, требуется положительный результат как минимум 1 метода)	
РФ — отрицательный, АЦЦП — отрицательный	0 баллов
РФ — слабо положительный или АЦЦП — слабо положительный (превышают верхнюю границу нормы, но не более, чем в 3 раза)	2 балла
РФ — высоко положительный или АЦЦП — высоко положительный (превышают верхнюю границу нормы более чем в 3 раза)	3 балла
Результаты лабораторных методов определения «острофазовых» показателей (0–1 балл, требуется положительный результат как минимум 1 метода)	
Нормальное значение СОЭ и нормальное значение СРБ	0 баллов
Повышение СОЭ или повышение СРБ	1 балл
Длительность артрита (0–1 балл)	
<6 месяцев	0 баллов
>6 месяцев	1 балл

Примечание: РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

заболевания. Данный метод обладает высоким мягкотканым разрешением, что позволяет обнаружить ранние проявления заболевания (к примеру, синовиты, эрозии, поражения хрящей) [6].

В некоторых случаях РА в синовиальной жидкости, синовиальных сумках или влагалищах могут наблюдаться мелкие рисоподобные структуры — так называемые «рисовые тельца». Эти образования округлые, множественные, имеют небольшой размер, схожи друг с другом, внешне напоминают зёрна риса — в связи с чем и получили своё название. Гистологически они состоят из ацидофильного аморфного ядра, покрытого фибрином и коллагеном [7, 8]. Точная этиология «рисовых телец» неизвестна. Имеются предположения, что они появляются в результате микроинфарктов синовиальной оболочки сустава, приводящих к отслоению и отделению её мелких частиц, поверхность которых впоследствии покрывается фибрином. Считается, что «рисовые тельца» могут быть связаны с воспалительными заболеваниями суставов. Они обычно наблюдаются при РА, но могут встречаться при туберкулёзном артрите, хроническом бурсите и синовите, а также при некоторых других заболеваниях. Клинически этот синдром может проявляться болевыми ощущениями или протекать бессимптомно [3, 9]. Лучше всего «рисовые тельца» выявляются с помощью МРТ [9, 10].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка И., 59 лет, с длительным анамнезом РА. В сентябре 2022 г. она обратилась в клинику для проведения МРТ в связи с безболезненным увеличением в размере левого плечевого сустава.

Анамнез

2015 г. — У пациентки был установлен диагноз РА, дебют которого у неё проявился поражением левого коленного сустава и артритами суставов стоп. По критериям ACR-EULAR у пациентки имелось 7 из 10 баллов шкалы РА (для достоверного диагноза болезни требуется >6 баллов).

2017 г. — Диагностирован тиреоидит Хашимото.

2021 г. — Пациентка обратилась к ревматологу в связи со значительными затруднениями при написании текста от руки. Согласно описаниям МРТ обоих плечевых суставов от февраля 2021 г. (были выполнены в другом учреждении):

- в субдельтовидных и субакромиальных сумках визуализировалось большое количество выпота, более выраженного справа;
- отмечалось утолщение синовиальных оболочек суставов, в их полости имелся небольшой объём выпота;
- сигнал от хрящевых поверхностей суставов был снижен.

Лабораторная диагностика

16 сентября 2022 г. для оценки проводимой терапии (метотрексат 17,5 мг, фолиевая кислота) был выполнен анализ крови:

- тиреотропный гормон — норма: 4,08 мкМЕ/мл (при норме 0,27–4,2 мкМЕ/мл);
- ревматоидный фактор — повышен: 107,9 МЕ/мл (при норме 0–14 МЕ/мл);
- С-реактивный белок — повышен: 11,84 мг/л (при норме 0–5 мг/л);
- скорость оседания эритроцитов — повышена: 36 мм/ч (при норме <30 мм/ч).

Инструментальная диагностика

17 сентября 2022 г. пациентке было проведено КТ-исследование обоих плечевых суставов и МРТ левого плечевого сустава в связи с дальнейшим увеличением объёма левого сустава согласно жалобам пациентки.

МРТ была выполнена на МР-системе с полем 3 Тесла (MAGNETOM Vida, Siemens Healthineers, ФРГ) по стандартному протоколу (T1- и T2-взвешенные изображения с подавлением жира и без него, поперечные, фронтальные, сагиттальные и наклонные срезы) с применением поверхностной радиочастотной катушки для плеча.

На T2-взвешенных изображениях (ВИ) под дельтовидной мышцей, внутри увеличенных до 7,7×2,5×5 см субакромиальной и субдельтовидной синовиальных сумок, определилось наличие множества схожих между собой мелких овальных структур с промежуточной интенсивностью сигнала, размерами от 2–3 до 8–10 мм в диаметре, разделённых участками повышенного (на T2-ВИ) сигнала. На T1-ВИ интенсивность сигнала от них была промежуточной, однородная (рис. 1, рис. 2). Скопления мелких телец выглядели как объёмное образование в полости сустава.

При КТ плечевых суставов (без контрастирования), выполненной на томографе Somatom Drive (Siemens Healthineers, ФРГ) с толщиной срезов 0,625 мм, в субакромиальных и субдельтовидных сумках с обеих сторон отмечались гиподенсные структуры линзовидной формы, больших размеров (рис 3):

- слева — 7,5×4×9 см; в сравнении с МР-оценкой (7,7×2,5×5 см) размеры образования больше;
- справа — 4×1,4×4 см.

Их структура на КТ-изображениях выглядела однородной, без кальцинатов и плотных включений, плотность их составляла около 35 HU. Имелась двусторонняя реактивная лимфаденопатия в подмышечных областях, связанная с основным заболеванием.

ОБСУЖДЕНИЕ

Симптом внутрисуставных «рисовых телец» — редко встречающееся явление, связанное с воспалительными заболеваниями суставов. Этот симптом наиболее характерен для пациентов с РА. Данные образования могут

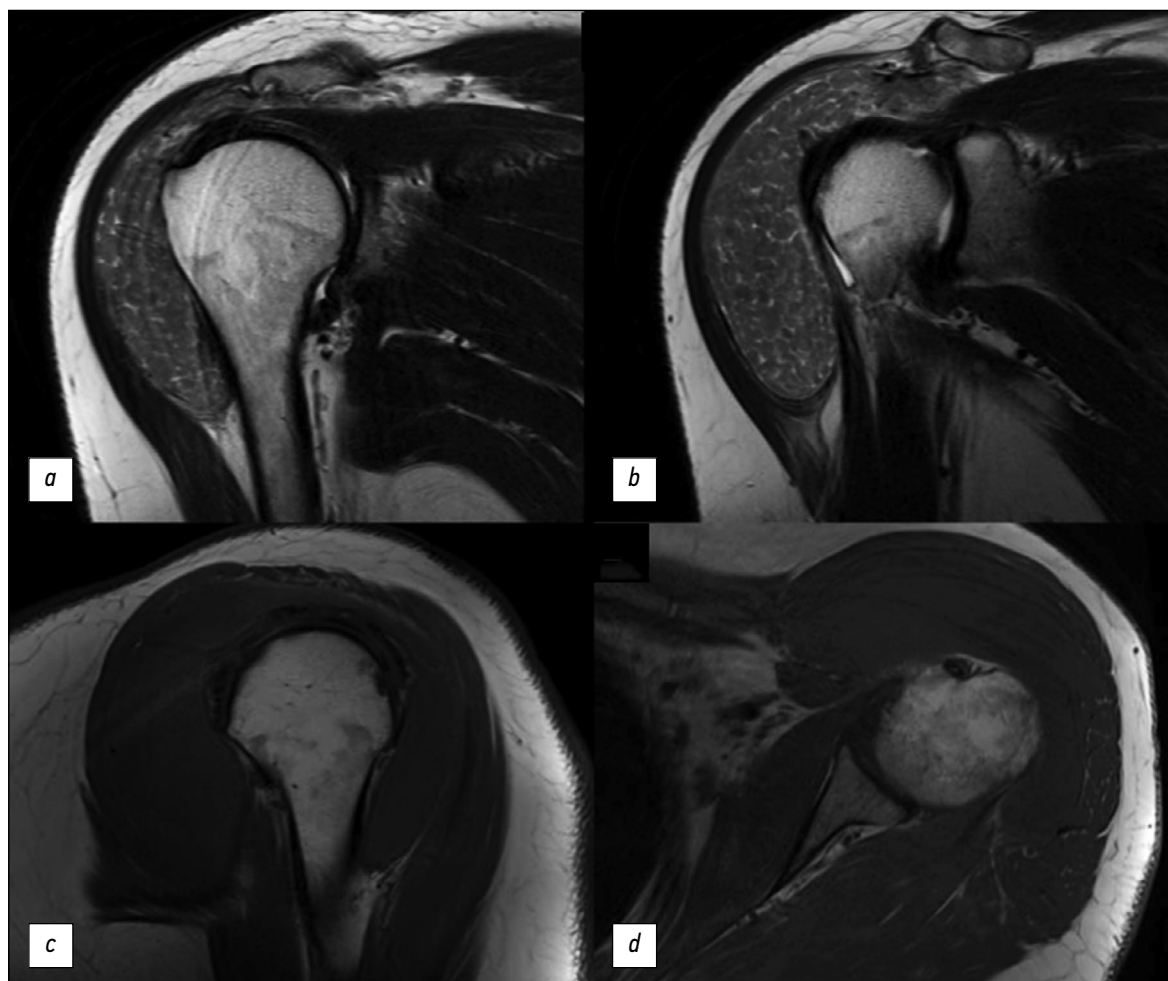


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография левого плечевого сустава: *a, b* — T2-взвешенные изображения, корональные срезы; *c* — T1-взвешенное изображение, сагиттальный срез; *d* — T1-взвешенное изображение, поперечный срез.

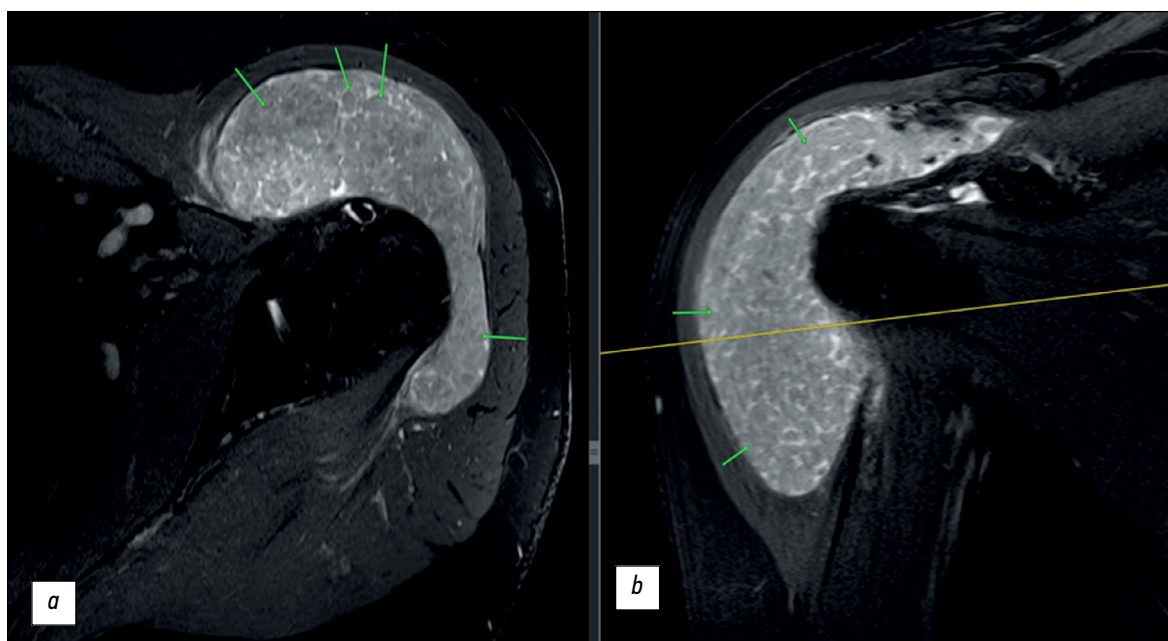


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография левого плечевого сустава, T2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жира: *a* — поперечный срез; *b* — фронтальный срез. Мелкие структуры внутри синовиальных сумок указаны стрелками.

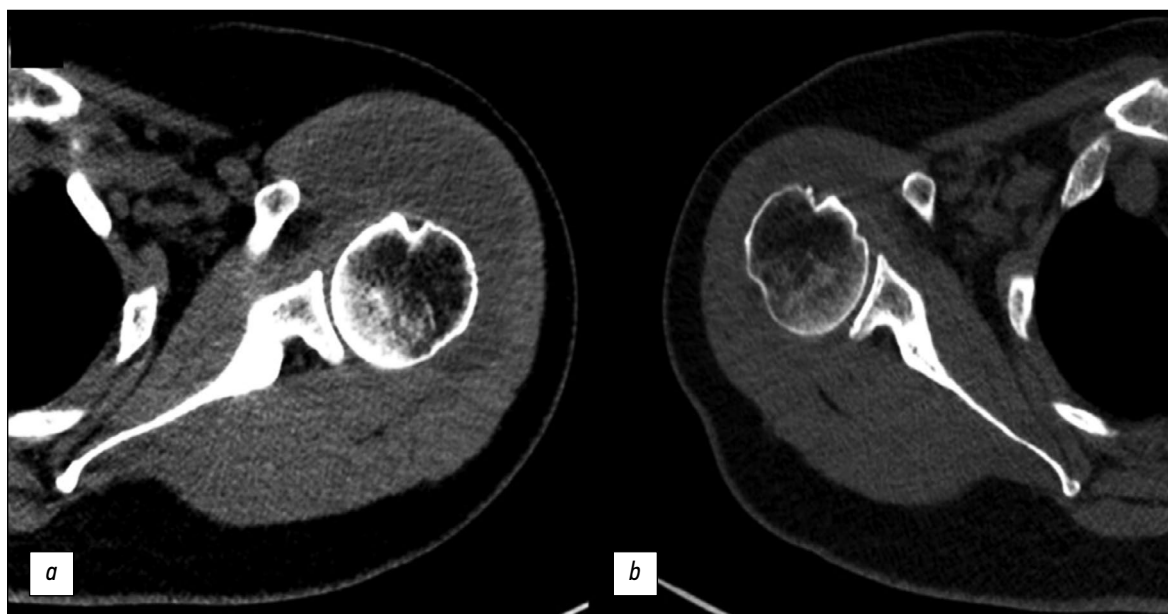


Рис. 3. Компьютерная томография плечевых суставов, аксиальные срезы: *a* — левый плечевой сустав; *b* — правый плечевой сустав.

служить проявлением РА или предшествовать развитию заболевания (в редких случаях) [11]. «Рисовые тельца» могут протекать бессимптомно или манифестировать увеличением области поражённого сустава (как в описанном случае), а также болевыми ощущениями.

При МР-исследовании «рисовые тельца» имеют вид множественных, похожих друг на друга округлых образований небольшого размера. На T1-ВИ они имеют изо- или гипоинтенсивный сигнал, на T2-ВИ — гипоинтенсивный. Наблюдаемая в приведённом случае картина плотно упакованных гиперинтенсивных относительно мышц на T2-ВИ «рисовых телец» исключительно патогномична для РА. Кроме того, как видно из представленного случая, МРТ имеет преимущество перед КТ в выявлении этих структур.

Важно помнить, что «рисовые тельца» могут наблюдаться не только при РА, но и при других заболеваниях, в том числе при синовиальном хондроматозе и пигментном виллонодулярном синовите (ПВНС), хроническом бурсите, в том числе туберкулёзной этиологии. МРТ значительно облегчает дифференциальную диагностику данных состояний. В случае первого заболевания в области хрящевой ткани отмечается изо- или гиперинтенсивный сигнал на T1-ВИ, гипоинтенсивный сигнал от «рисовых телец» на фоне гиперинтенсивной жидкости на T2-ВИ. Кроме того, синовиальный хондроматоз чаще встречается у мужчин и является моноартикулярным. У пациентов с ПВНС сигнал от неравномерно утолщённых синовиальных оболочек на T1-ВИ и T2-ВИ снижен из-за накопления гемосидерина [8].

Поскольку фибрин оказывает раздражающее действие, «рисовые тельца» сами по себе могут стимулировать воспаление синовиальной оболочки. Считается,

что оперативное вмешательство оказывает благоприятное воздействие на клиническое состояние пациента [12, 13], в особенности при выраженном болевом синдроме. В приведённом случае дальнейшая тактика ведения пациентки предполагает оперативное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе описан редкий клинический случай синдрома внутрисуставных «рисовых телец» у пациентки с длительным анамнезом РА. Приведён краткий обзор литературы по данной теме, описаны МР- и КТ-признаки этой патологии.

Несмотря на то, что «рисовые тельца» являются редкой патологией, необходимо помнить о их наличии в суставных сумках у больных с РА и дифференцировать данные состояния со сходными патологическими находками другой этиологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: С.Ф. Агеева — написание

текста рукописи; Д.А. Филатова — написание и рецензирование текста; Е.А. Мершина — разработка концепции, утверждение окончательного варианта рукописи; В.Е. Синицын — разработка концепции, утверждение окончательного варианта рукописи.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале Digital Diagnostics.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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., Narvez J., De Lama E., et al. MR Imaging of Early Rheumatoid Arthritis // *RadioGraphics*. 2010. Vol. 30, N 1. P. 143–163. doi: 10.1148/rg.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

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

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.

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. Narvez J.A., Narvez 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

6. Narvaez JA, Narvez 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. Narvez JA, Narvez 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, Chaiamnuay 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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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. Ерекеш²

¹ 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;X4(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;X4(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

ВВЕДЕНИЕ

Некомпактность миокарда левого желудочка (НМЛЖ) — редкий тип кардиомиопатии, обусловленный нарушением формирования компактности миокарда в период эмбриогенеза. Характеризуется чрезмерной трабекулярностью мышечных волокон с образованием глубоких межтрабекулярных карманов [1]. Клинические проявления варьируют от отсутствия симптомов до нарушений сердечной деятельности, а также сердечной недостаточности, аритмии и системной тромбоэмболии [2]. В литературе встречаются лишь единичные сообщения об усугублении НМЛЖ аневризмой левого желудочка (ЛЖ) [3], особенно у детей. Клинически большинство аневризм ЛЖ протекает бессимптомно, хотя в редких случаях они могут быть причиной аритмии (18,4%), эмболических событий (5,4%), разрыва сердечной мышцы (4%), застойной сердечной недостаточности (21,5%), стенокардии [4].

В последние годы сформировались две основные гипотезы о развитии НМЛЖ: нарушение процесса эмбриогенеза и молекулярно-генетический механизм. Изначально считалось, что к чрезмерной трабекулярности миокарда и межтрабекулярных пространств приводит недостаточная консолидация кардиомиоцитов в процессе аномального эмбрионального морфогенеза. Однако последние усовершенствования в области молекулярно-генетических методов исследования позволили выявить всё большее число генов, связанных с развитием НМЛЖ. Большинство из них — это гены саркомерных белков и ионных каналов, а также митохондриальные гены, причём гены саркомерных белков чаще всего оказываются вовлечёнными в патогенез заболевания [5]. У взрослых распространённость изолированного НМЛЖ варьирует от 0,01% до 0,3% [6]. Американская кардиологическая ассоциация относит НМЛЖ к первичным генетическим кардиомиопатиям, тогда как Европейское

общество кардиологов — к неклассифицируемым кардиомиопатиям [7].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В нашу клинику поступила девочка 6 лет с жалобами на плохое самочувствие при физической нагрузке.

Анамнез

На 26-й неделе внутриутробного развития ей был поставлен диагноз «экссудативный перикардит». В возрасте 15 месяцев при эхокардиографии (ЭхоКГ) была выявлена жидкость в перикардальной плоскости объёмом до 600 мл, что послужило поводом для выполнения перикардиоцентеза, в результате которого был диагностирован гемоперикард. Перед поступлением у девочки была диагностирована сердечная недостаточность с незначительно сниженной фракцией выброса ЛЖ (53%).

Обследование

Температура тела на момент поступления — 36,6 °С, уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) — 98%, частота дыхания — 23 цикла в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, органические шумы отсутствовали. Артериальное давление — 115/83 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 110 в минуту.

При госпитализации на ЭхоКГ была выявлена дилатация ЛЖ, повышенная трабекулярность верхушки и боковой стенки ЛЖ, мешковидное выбухание в виде аневризмы на уровне базально-боковой части ЛЖ, возможно глубокая трабекула (рис. 1, а–с). Кроме того, было обнаружено снижение систолической функции ЛЖ с фракцией выброса 48% и минимальной регургитацией на трёхстворчатом, митральном и лёгочном клапанах.

По данным ЭхоКГ, основной ритм — синусовый. При 24-часовом Холтеровском мониторингировании

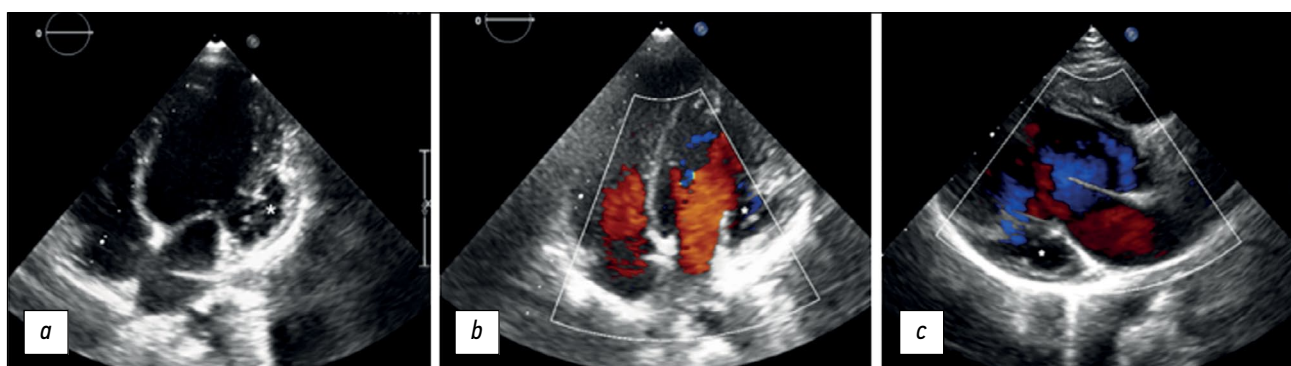


Рис. 1. Трансторакальная эхокардиография (кардиодатчик, двухмерное сканирование) 6-летней пациентки с некомпактностью миокарда и аневризмой левого желудочка: *a* — в апикальной четырёхкамерной проекции в режиме серой шкалы отмечается выбухание стенки левого желудочка и некомпактность миокарда, желудочек соединён с аневризмой (звёздочка); *b* — в апикальной четырёхкамерной проекции в режиме цветного доплеровского картирования определяется анэхогенное образование больших размеров (аневризма обозначена звёздочкой) с выраженной трабекуляцией в области верхушки и боковых стенок левого желудочка; *c* — в трёхкамерной проекции в режиме цветного доплеровского картирования определяется аневризма (звёздочка), входное и выходное отверстия левого желудочка.

электрокардиограммы регистрировался синусовый ритм, средняя частота сердечных сокращений составила — 109 уд/мин, минимальная — 64 уд/мин, максимальная — 173 уд/мин, отсутствие пауз более 2 с, отсутствие тахи-бради аритмий.

Для исключения врождённых пороков сердца была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (Гадобутрол, 2,0 мл). Систолическая функция обоих желудочков была снижена: фракция выброса ЛЖ — 41%, правого желудочка (ПЖ) — 45%. Общая масса миокарда ЛЖ составила 54,6 г, при этом на долю некомпактного миокарда приходилось 14,4 г, или 26,3% общей массы. На МРТ сердца были выявлены признаки рубцевания миокарда, мешковидное выпячивание базальной передней и боковой стенок ЛЖ, некомпактный миокард (соотношение некомпактного и компактного слоёв, НМ/КМ, — 2,6:1), дилатация ЛЖ. На отсроченных

томограммах наблюдалось накопление контрастного вещества (в первом, пятом и шестом сегментах) (рис. 2, *a–e*).

Диагноз

По данным ЭхоКГ и МРТ сердца у пациентки были выявлены НМЛЖ и аневризма. Принято решение о проведении коронарной ангиографии для оценки состояния коронарных сосудов, в ходе которой признаки аномалий коронарных артерий выявлены не были (рис. 4, *a–b*).

На основании полученных данных диагностирована НМЛЖ, осложнённая аневризмой.

Учитывая результаты обследования, прибавку в весе, сохранённую толерантность к физической нагрузке и концентрацию мозгового натрийуретического гормона NT-proBNP 43,60 пг/мл, пациентка была направлена в больницу по месту жительства для дальнейшего наблюдения с назначением медикаментозной терапии.

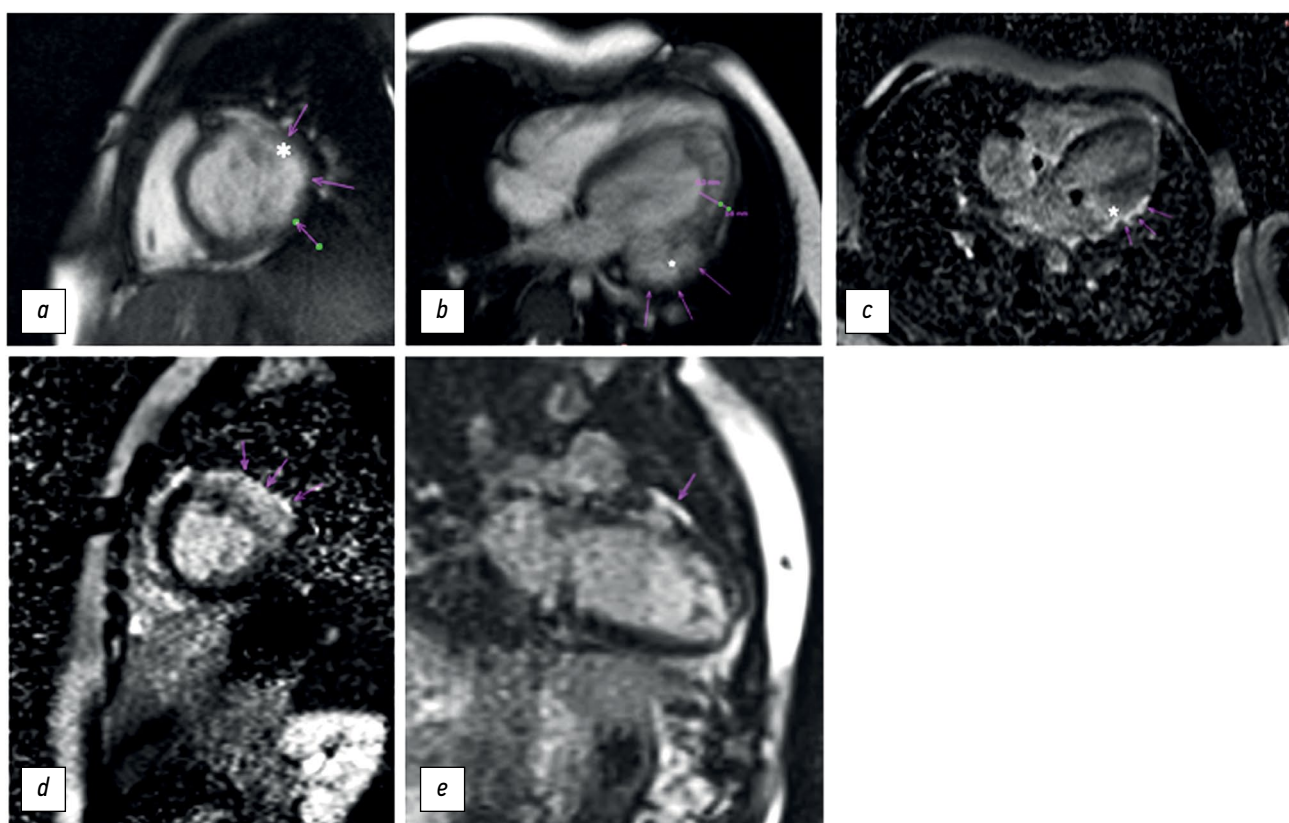


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография сердца у 6-летней пациентки с некомпактностью миокарда и аневризмой левого желудочка. Сканирование проводилось на магнитно-резонансном томографе 1,5-T (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Германия) с задержкой дыхания: *a* — на двухкамерном изображении по короткой оси до введения контрастного вещества определяется хорошо выраженное выпячивание боковой стенки левого желудочка (звёздочка) и локальное истончение миокарда (стрелки). Время эхо (Time of echo) — 1,5 мс, время повторения (Repetition time) — 42 мс; *b* — на четырёхкамерном изображении по длинной оси до введения контрастного вещества определяется аневризма (звёздочка) в базальном отделе боковой стенки левого желудочка и некомпактность миокарда (соотношение некомпактного и компактного слоёв — 2,6:1). Время эхо — 1,5 мс, время повторения — 42 мс; *c* — на четырёхкамерном изображении по длинной оси после контрастирования, отмечается позднее усиление гадолинием (стрелки) в базальном отделе переднебоковой стенки левого желудочка, где расположена аневризма (звёздочка). Время эхо — 1,5 мс, время повторения — 700 мс; *d* — на двухкамерном изображении по короткой оси после контрастирования определяется накопление контрастного вещества в первом, пятом и шестом сегментах. Время эхо — 1,5 мс, время повторения — 2000 мс; *e* — на двухкамерном изображении по длинной оси определяется позднее усиление гадолинием в базальном отделе передней стенки левого желудочка. Время эхо — 1,4 мс, время повторения — 700 мс.

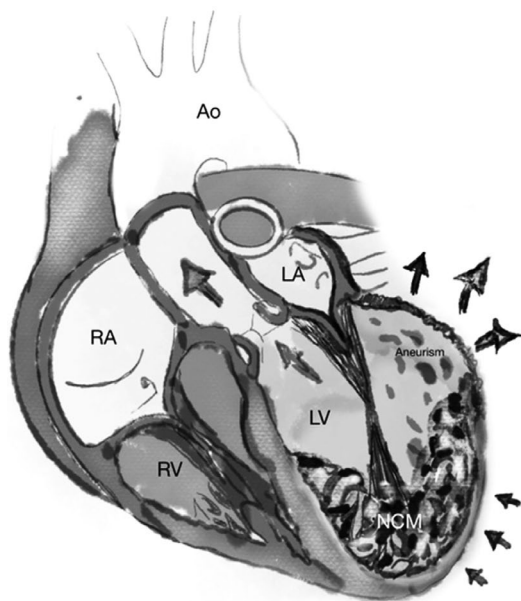


Рис. 3. Некомпактность миокарда с тонкостенной аневризмой левого желудочка. Выбухание аневризмы происходит из базального отдела передней стенки левого желудочка во время систолы. Стрелками показано направление кровотока. Ao — аорта; LA — левое предсердие; LV — левый желудочек; NCM — некомпактный миокард левого желудочка; RA — правое предсердие; RV — правый желудочек; aneurism — аневризма.

Лечение

В связи с ограниченностью данных о методах терапии данной патологии рекомендуется проводить лечение клинических осложнений в соответствии с действующими рекомендациями для каждого конкретного случая. Пациентам с НМЛЖ, имеющим в анамнезе тромбоз, боли, фибрилляцию предсердий и/или систолическую

дисфункцию (фракция выброса ЛЖ <40%), рекомендуется антикоагуляционная терапия в связи с повышенным риском образования тромбов из-за глубоких межтрабекулярных углублений и замедленного кровотока [6]. Именно поэтому предполагается, что антикоагуляционная терапия может быть необходима пациентам с НМЛЖ и сопутствующими аневризмами ЛЖ даже при отсутствии систолической дисфункции или фибрилляции предсердий. Однако встречаются сообщения о том, что пациентам проводилась более радикальная терапия, включавшая хирургическое удаление аневризмы с целью предотвращения напряжения и разрыва стенки аневризмы, а также риска образования тромба. Кроме того, иссечение фиброзной ткани аневризмы ЛЖ может помочь предотвратить развитие аритмий, а изменение формы желудочка — улучшить симптомы сердечной недостаточности. Хирургическое вмешательство считается полноценным методом лечения и может применяться наряду с оптимальной медикаментозной терапией [8].

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз НМЛЖ в первую очередь основывается на результатах визуализации анатомических характеристик. Несмотря на отсутствие общепринятого определения НМЛЖ, следующие эхокардиографические критерии учитываются чаще всего:

- двухслойный миокард с множественными, выраженными трабекулами в конце систолы;
- соотношение НМ/КМ >2;
- цветовая визуализация потоков в межтрабекулярных углублениях в доплеровском режиме и сообщение с полостью ЛЖ;
- отсутствие сопутствующих аномалий сердца.

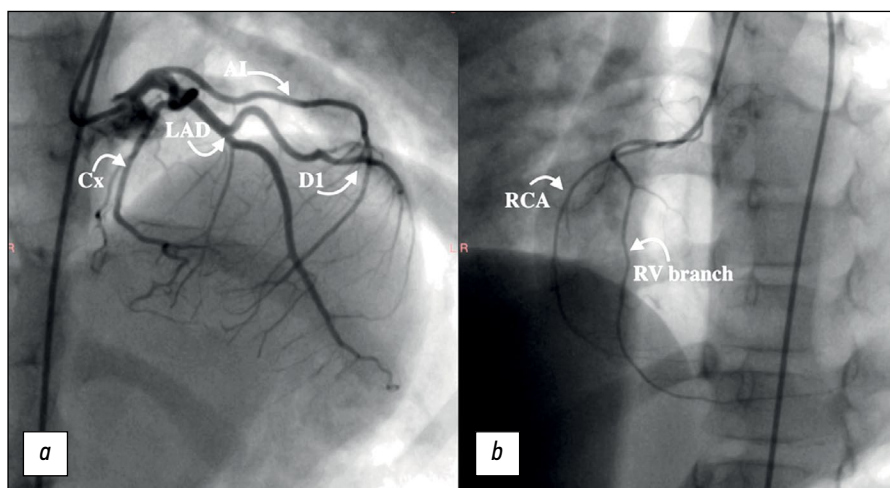


Рис. 4. Коронарная ангиография 6-летней пациентки с некомпактностью миокарда и аневризмой левого желудочка. Исследование выполнялось с использованием интрадьюсера размером 4 Fr и двух катетеров размером 5 Fr. *a, b* — изменения в коронарных артериях не обнаружены, определяется левый тип коронарного кровоснабжения. RCA — правая коронарная артерия; LAD — левая передняя нисходящая артерия; Cx — огибающая артерия; D1 — диагональная артерия; RV branch — ветвь правой коронарной артерии; AI — промежуточная ветвь.

Классическая триада осложнений включает сердечную недостаточность, желудочковую аритмию и системные эмболические события [9].

Мы столкнулись с редким случаем НМЛЖ в сочетании с аневризмой ЛЖ, обусловленной нарушением микроциркуляции. На примере нашей пациентки было показано, что при МРТ сердца критичным для диагностики НМЛЖ является соотношение максимальной толщины некомпактного слоя миокарда к компактному более 2,3 в конце диастолы и масса трабекулярного миокарда ЛЖ >25% общей массы ЛЖ [10].

При позднем контрастном усилении гадолинием выявлены рубцы вдоль стенки аневризмы. Кроме того, для аневризмы характерно широкое соединение с полостью желудочка (рис. 3), в то время как дивертикулы обычно имеют вытянутую форму и суженную шейку. Наиболее часто аневризмы наблюдаются в верхушке ЛЖ (28%) и перивальвулярной области вблизи митрального клапана (49%). Аневризмы ЛЖ, как правило, возникают после острого инфаркта миокарда с систолическим выбуханием и формированием рубца в миокарде. Без знания истории болезни пациента и результатов коронарной ангиограммы приобретённые аневризмы ЛЖ трудно отличить от врождённых [11]. Однако считается, что именно нарушение микроциркуляции является этиологией формирования аневризм и рубцов при НМЛЖ [12].

Учитывая результаты коронарной ангиографии, у нашей пациентки аневризма не была связана с поражением коронарных артерий. В нашем случае аневризма, по-видимому, была приобретённой, поскольку по результатам предыдущей ЭхоКГ фракция выброса превышала 50%, а впоследствии стала уменьшаться, когда начали проявляться симптомы сердечной недостаточности. К осложнениям аневризмы ЛЖ относятся: интрамуральные тромбы, изменения сердечного выброса и разрыв аневризмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Некомпактность миокарда в сочетании с аневризмой ЛЖ — крайне редкий вариант кардиомиопатии. ЭхоКГ, МРТ сердца и коронарная ангиография — наиболее

эффективные методы выявления компонентов НМЛЖ. Хирургическое вмешательство может быть совмещено с медикаментозным лечением независимо от выраженности симптомов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Т.Б. Даутов — концепция работы, утверждение окончательного варианта рукописи; Б.Б. Калиев — редактирование рукописи; Б.Т. Ерекеш — сбор и анализ литературных данных, подготовка рукописи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

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

1. 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
2. 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., Kediri 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

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;

e-mail: Bibisara_97@mail.ru

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;

e-mail: Bibisara_97@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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 рентгеноскопии 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”的局限性问题的。

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественные новообразования пищевода занимают шестое место в структуре онкологической смертности в мире [1], при этом в индустриально развитых странах среди них стремительно растёт доля аденокарциномы [2]. Данный тип неоплазии пищевода крайне агрессивен: 5-летняя выживаемость пациентов составляет менее 20% [3]. Факторы риска развития аденокарциномы пищевода и пищеводно-желудочного перехода включают воздействие на слизистую оболочку механических, химических и термических раздражителей, мужской пол, ожирение и курение [4], при этом наиболее значимым фактором риска является гастроэзофагеальный рефлюкс с последующим развитием пищевода Барретта [5]. Прогноз заболевания определяется не только стадией опухолевого процесса, но и макроскопическим типом опухоли [6–8]. Так, в работе W.R.C. Knight и соавт. было показано, что пациенты с изъязвлённой формой рака пищевода имеют более благоприятный прогноз, нежели пациенты с экзофитным или стенозирующим характером роста опухоли [9].

Для диагностики новообразований пищевода используются лучевые методы обследования: рентгеноскопия пищевода и желудка с двойным контрастированием и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки [10]. Они позволяют оценить объём поражения, предположить глубину инвазии и тип роста опухоли, однако их основным недостатком является отсутствие возможности гистологической верификации новообразования [3]. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и трансназальная эндоскопия, используемые для диагностики новообразований пищевода, позволяют не только визуально оценить состояние органа, но и провести забор материала для морфологического исследования, которое в свою очередь является «золотым стандартом» верификации новообразований [11]. Однако в силу зависимости результатов гистологических исследований от квалификации и опыта врача-патоморфолога и врача-эндоскописта, качества реактивов, используемых при подготовке биоптатов к морфологическому исследованию, и качества материала, получаемого при эндоскопической щипцовой биопсии, не всегда результат исследования соответствует клинической и эндоскопической картине, а также данным лучевых методов [12]. Кроме того, диагностику усложняет то, что аденокарцинома, развивающаяся на фоне пищевода Барретта, наиболее часто характеризуется эндофитным ростом и требует применения специфической методики взятия биопсии [13].

Мы представляем описание случая пациента с прогрессирующей дисфагией, у которого была диагностирована аденокарцинома пищевода, распространяющаяся до средней трети пищевода и субкардиального отдела желудка. Клинико-инструментальные данные не оставляли сомнений в злокачественности новообразования, однако многократные морфологические исследования

не подтверждали предположение клиницистов. Лишь выполнение эзофагогастродуоденоскопии с таргетированной биопсией в специализированном онкологическом учреждении позволило установить диагноз.

Данное описание случая было подготовлено в соответствии с рекомендациями CARE (CAse REport — описание случаев) [14].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Анамнез

Пациент Н. — мужчина в возрасте 35 лет.

Март 2021 г. — стал отмечать постепенное снижение аппетита. Не обследовался, так как связывал появление симптомов со стрессовой ситуацией на работе.

Март 2022 г. — впервые обратился к терапевту с жалобами на прогрессирующее в течение трёх недель затруднение прохождения твёрдой пищи, тошноту и рвоту, ощущение кома в горле. На момент обращения рост пациента составлял 192 см, масса тела 185 кг (индекс массы тела 50,18 кг/м², ожирение третьей степени).

Тогда же была проведена ЭГДС, по результатам которой в пищеводе, начиная с расстояния 30 см от резцов и практически до уровня кардии, определялись разрастания опухолевой ткани со множественными изъязвлениями. Выполнена биопсия, по данным патоморфологического исследования достоверных признаков наличия опухолевых клеток, дисплазии и атипии в исследованном материале обнаружено не было.

Апрель 2022 г. — пациент был направлен к гастроэнтерологу, который назначил повторную ЭГДС. При контрольном обследовании в средней и нижней трети пищевода просвет был значительно сужен за счёт циркулярно расположенной опухоли с очагами распада. Проксимальная граница опухоли определялась на расстоянии 25 см, дистальная — на расстоянии 45 см от резцов, достигая субкардиальной части желудка, где визуализировалась подслизистая опухолевая инфильтрация. Вновь была взята биопсия из изъязвлённых участков; по результатам морфологического исследования в доставленном материале были обнаружены фрагменты опухоли ворсинчатого строения, высланной цилиндрическим эпителием со слабой дисплазией. С целью повторной верификации образования была проведена еще одна ЭГДС с биопсией, в результате признаков клеточной атипии не определялось.

Предварительный диагноз. Выявленные патоморфологические изменения укладывались в картину аденомы пилорических желёз, аденомы из париетальных, либо опухолевых клеток с фокусами дисплазии высокой степени, крайне подозрительными в отношении малигнизации. Данные гистологического исследования противоречили клинической и эндоскопической картине. Ввиду расхождения данных эндоскопического и гистологического исследований было проведено иммуногистохимическое

исследование, которое показало пилорический иммунофенотип опухоли с экспрессией муцинов покровно-ямочного эпителия желудка и муцинов пилорических желёз. Опухолевые клетки не демонстрировали мутации в гене p53 и не показывали высокой пролиферативной активности. Таким образом, по данным иммуногистохимического исследования достоверно установить злокачественный характер опухоли также не удалось, и образование было расценено как аденома пилорических желёз. Врачом-гастроэнтерологом муниципального звена здравоохранения пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение.

Май 2022 г. — больной самостоятельно обратился к гастроэнтерологу в связи нарастанием жалоб на нарушение прохождения пищи, снижение массы тела на 15 кг (индекс массы тела 46,12 кг/м²) за последние 3 месяца. Пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение для выполнения обследования и верификации диагноза.

Лабораторная диагностика

По данным анализов крови были отмечены гиперурикемия (мочевая кислота 634,8 мкмоль/л, при норме N 154–357 мкмоль/л) и повышение уровней неспецифических воспалительных маркёров:

- скорость оседания эритроцитов — увеличение до 50 мм/час (N 2–20);
- фибриноген — увеличение концентрации до 4,81 г/л (N 1,8–4);
- С-реактивный белок — увеличение концентрации до 11,4 мг/л (N 0–5).

Кроме того, был установлен латентный железодефицит:

- гемоглобин — 147 г/л (N 132–180);
- цветовой показатель — 0,9;
- железо — 5,9 мкмоль/л (N 10,7–32,2).

Инструментальная диагностика

Было принято решение о проведении рентгеноскопии желудка и пищевода с бариевым контрастированием, по результатам которой также было заподозрено протяжённое образование средней и нижней трети пищевода, стенозирующее просвет (рис. 1).

По данным КТ органов грудной клетки было выявлено новообразование пищевода протяжённостью 186 мм с распространением на кардиальный отдел желудка, утолщением стенок пищевода за счёт полиповидных разрастаний до 41 мм, выраженным сужением просвета пищевода в области нижней трети до 2 мм и признаками опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов (рис. 2).

КТ органов брюшной полости не выявило отдалённого метастазирования. Результаты проведённого обследования свидетельствовали в пользу наличия местно-распространённой злокачественной опухоли пищевода, вовлекающей кардиальный отдел желудка.

Пациент был направлен на консультацию онколога в специализированное онкологическое учреждение. Согласно данным эндоскопического исследования, проведённого в онкологическом стационаре, на уровне 24 см от резцов в пищеводе определялась проксимальная граница опухолевой инфильтрации в виде множественных узлов белесовато-красного цвета, сливающихся между собой, распространяющихся циркулярно до субкардиального отдела желудка. В пределах опухоли визуализированы глубокие изъязвления, покрытые фибрином и некротическим налётом, на расстоянии 36 см от резцов в опухолевой ткани определено устье свищевого хода, из которого определяется поступление в просвет сливкообразного опалесцирующего содержимого. Просвет пищевода значительно сужен за счёт экзофитного компонента новообразования (рис. 3). Опухолевая ткань имела тестообразную консистенцию, легко кровоточила при контакте. Кардиоэзофагеальный переход был определён на расстоянии 44 см от резцов, циркулярно инфильтрирован опухолью. Опухолевая инфильтрация распространялась по задней стенке до уровня субкардии (рис. 4).

Была выполнена таргетированная ступенчатая биопсия опухоли в зоне отсутствия некроза. Результаты патоморфологического исследования укладывались в картину высокодифференцированной аденокарциномы пищевода на фоне пищевода Барретта.

Диагноз и лечение

Пациенту был установлен диагноз: высокодифференцированная аденокарцинома на фоне пищевода Барретта с распространением на кардиальный отдел желудка cT3N1M0, осложнённая формированием пищеводно-медиастинального свища.

С учётом отсутствия данных, свидетельствующих в пользу отдалённого метастазирования опухоли

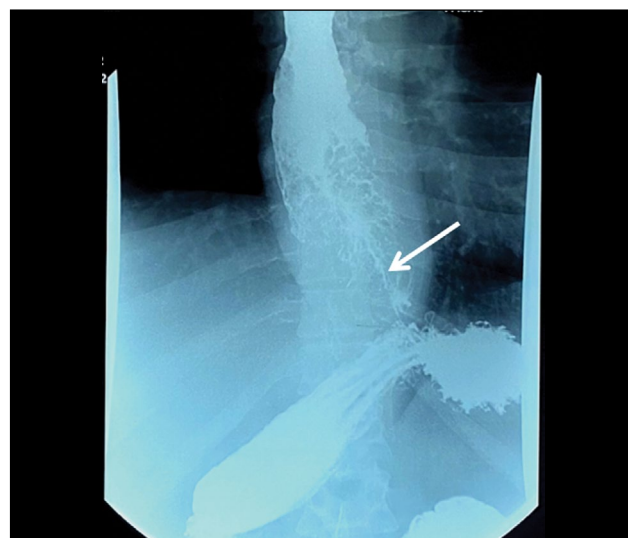


Рис. 1. Рентгенография пищевода. Циркулярное сужение пищевода, тонкий канал поступления бариевой взвеси (указан стрелкой).

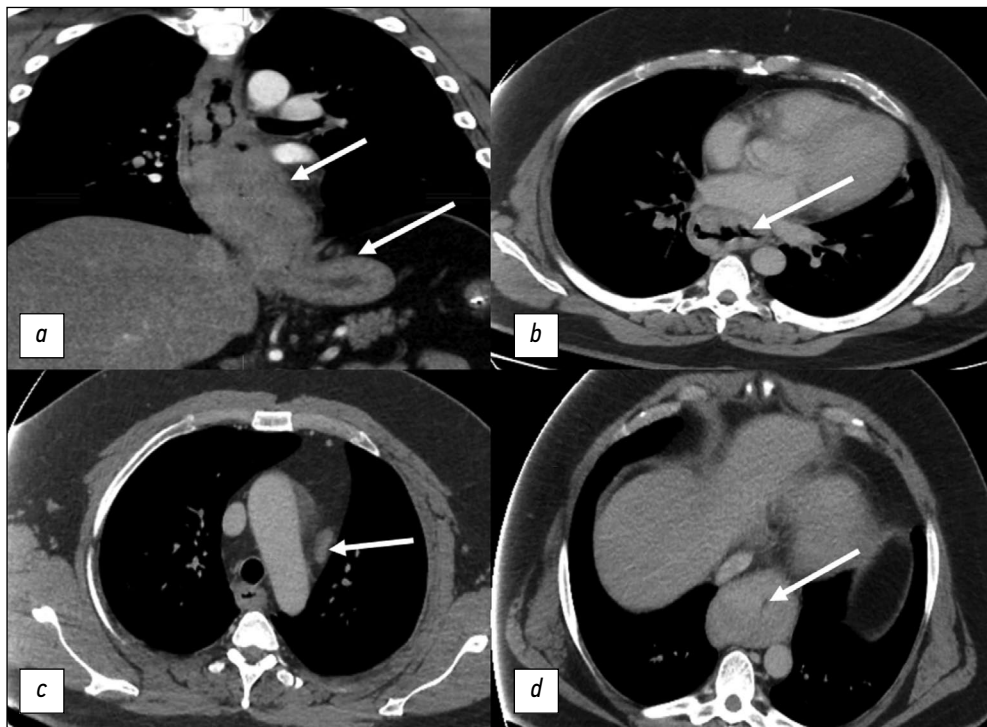


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки. Белыми стрелками отмечены патологические изменения: *a* — новообразование пищевода, с распространением на кардиальный отдел желудка, протяжённостью 186 мм; *b* — массивные разрастания опухолевой ткани с сужением просвета в средней трети пищевода; *c* — опухолевое поражение регионарного парааортального лимфоузла; *d* — сужение просвета пищевода до 2 мм в нижней трети.

и принимая во внимание молодой возраст пациента, было решено выполнить радикальное хирургическое лечение. В июле 2022 г. пациенту была выполнена торакоскопическая одномоментная резекция и пластика пищевода стеблем из большой кривизны желудка с анастомозом на шее с лимфаденэктомией 2S. В ходе выполнения оперативного вмешательства также был удалён пищеводно-медиастинальный свищ.

При патоморфологическом исследовании операционного материала была подтверждена высокодифференцированная аденокарцинома пищевода на фоне пищевода Барретта с участками некроза, изъязвлением поверхности. Опухоль прорастала слизистую оболочку, подслизистый мышечный слой стенки пищевода, распространялась на кардиальный отдел желудка. Важно отметить, что метастазы опухоли были выявлены в 4 из

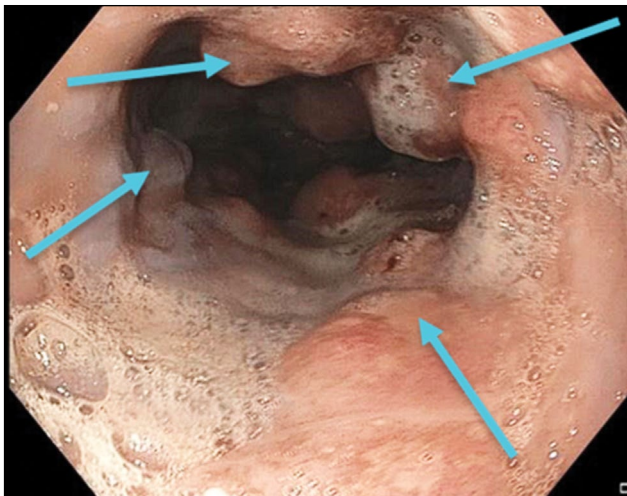


Рис. 3. Эндофото. Стенозирующая аденокарцинома на фоне пищевода Барретта. Голубыми стрелками указаны участки циркулярно расположенной опухоли.

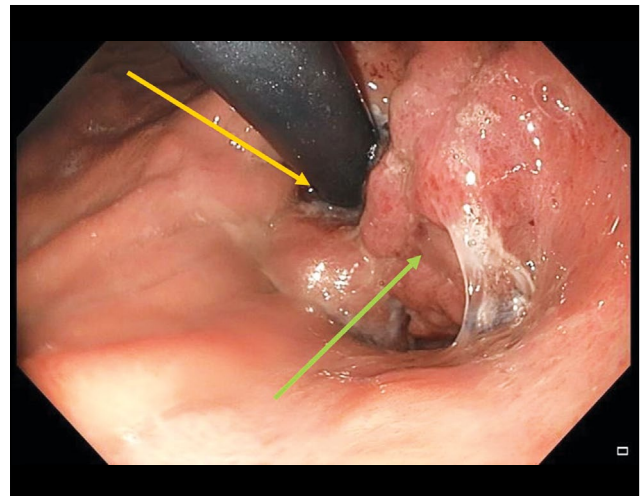


Рис. 4. Эндофото. Стенозирующая аденокарцинома на фоне Барретта. Жёлтой стрелкой отмечен эндоскоп, находящийся на входе в желудок, зелёной стрелкой отмечена ткань опухоли.

11 околопищеводных лимфатических узлов и в 4 из 6 лимфатических узлов по малой кривизне желудка.

Таким образом, заключительный диагноз был сформулирован так: аденокарцинома пищевода на фоне пищевода Барретта pT4N1M0, III стадия опухолевого процесса.

Послеоперационный период у пациента осложнился формированием трахеопищеводного свища. На фоне проведения эндоскопической вакуумной терапии в течение трёх недель свищ эпителизировался. С учётом распространённости опухолевого процесса, высокого риска развития рецидива заболевания и молодого возраста пациента, было проведено 9 курсов адьювантной полихимиотерапии по схеме FOLFOX (препараты фолинат кальция, фторурацил и оксалиплатин).

При контрольных обследованиях в декабре 2022 г. и апреле 2023 г. признаков местного рецидива и прогрессирования опухолевого процесса выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении раскрыт ряд проблем эндоскопической и патоморфологической диагностики злокачественного новообразования на фоне пищевода Барретта. Без гистологического подтверждения наличия опухолевого процесса и типа новообразования невозможно как выполнение хирургического вмешательства, так и проведение других методов лечения. Выбор химиотерапии или сочетанной химиолучевой терапии, а также оценка необходимости их применения в адьювантном или неоадьювантном режиме напрямую зависят как от стадии опухолевого процесса, так и от гистологического строения опухоли. В описанном случае основная проблема заключалась в несоответствии данных эндоскопических и лучевых методов результатам гистологического исследования.

Современное эндоскопическое оборудование даёт возможность визуализировать слизистую полых органов в высоком разрешении. При этом основополагающим принципом должен служить тщательный осмотр всего органа и выявление наиболее подозрительных участков слизистой оболочки. Это более трудоёмкая и требующая большего количества времени манипуляция. Только после детального осмотра врачом-эндоскопистом должно быть принято решение о выполнении таргетированной (прицельной) биопсии, которую от биопсии «вслепую» и классической щипцовой биопсии отличает взятие материала из наиболее подозрительных участков с использованием уточняющих методик, таких как узкоспектральная эндоскопия с близким фокусом [15].

Аденокарцинома на фоне пищевода Барретта на ранней стадии опухолевого процесса чаще всего характеризуется плоским типом роста в пределах сегмента метаплазии [16]. В описанном случае аденокарцинома пищевода развилась на фоне массивных разрастаний

аденоматозной ткани, многочисленные неприцельно выполненные биопсии из которой и послужили причиной задержки верификации злокачественного процесса. Таргетированная ступенчатая биопсия опухоли в зоне отсутствия некроза позволила поставить корректный диагноз.

По данным литературы, правильное выявление и предоперационное стадирование аденокарциномы пищевода наблюдалось лишь для 35% пациентов [17], отражением чего также является и описанный нами случай. Одной из причин описана недостаточная точность щипцовой биопсии как метода забора материала для патоморфологического исследования. Кроме того, показана необходимость выполнения эндоскопической резекции слизистой при подозрении на злокачественное новообразование пищевода [18]. Ценность биопсии при этом возрастает при заборе не менее пяти фрагментов ткани — увеличивается вероятность даже случайного выявления в одном из них атипичных опухолевых клеток [19, 20].

Среди патоморфологов также могут встречаться разногласия в отношении того, относить ли выявленные в биоптате изменения к дисплазии или к признакам злокачественного новообразования. По данным A.H. Ormsby и соавт., даже при оценке тотально удалённой опухоли, патологоанатомы, специализирующиеся на образованиях желудочно-кишечного тракта, не достигают высокой степени согласия относительно того, является ли новообразование аденомой с тяжёлой дисплазией эпителия или аденокарциномой [21]. Авторы приходят к выводу, что стратегии лечения, основанные на гистологическом отличии тяжёлой дисплазии от внутрислизистой аденокарциномы с использованием ограниченного количества биоптатов, должны быть пересмотрены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами случай наглядно демонстрирует важность критического подхода врача-клинициста к результатам патоморфологического исследования. Суждение о диагнозе должно опираться на клиническую картину и результаты инструментальных обследований. При этом в случае неясных результатов гистологического исследования метод забора материала должен производиться из наиболее качественного либо объёмного участка патологического изменения, даже если для этого необходимы повторные исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках научно-исследовательской работы «Опportunистический скрининг социально значимых и иных распространённых заболеваний», (№ в Единой государственной информационной системе учёта: № 123031400009-1)

в соответствии с Приказом от 21.12.2022 г. № 1196: «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счёт средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям, подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.А. Ахмедзянова — концепция, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи; О.К. Юцевич — сбор и обработка материала, написание текста рукописи; Р.В. Решетников — концепция, редактирование текста рукописи; О.В. Ташчан, М.П. Мазурова, Н.Н. Волченко, А.К. Камалов, Ю.Ф. Шумская — редактирование текста рукописи, подготовка иллюстративного материала; С.С. Пирогов, М.Г. Мнацаканян — окончательное редактирование, одобрение рукописи.

Информированное согласие на публикацию. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотографий в обезличенной форме в журнале Digital Diagnostics.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Блохину Ивану Андреевичу за помощь в работе с текстом.

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

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@npcmr.ru

Ташян Ольга Валерьевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-6759-6820;
eLibrary SPIN: 3658-1120;
e-mail: olgatash1@rambler.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

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

ORCID: 0000-0001-9337-7453;
eLibrary SPIN: 2015-1822;
e-mail: mnatsakanyan08@mail.ru

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@npcmr.ru

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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. Мнацаканян¹¹ 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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Туберкулёз органов брюшной полости — это специфическое поражение печени, селезёнки, толстой и тонкой кишок, внутрибрюшных лимфатических узлов, органов малого таза и брюшины [1]. Туберкулёз брюшины может проявляться асцитом, формированием конгломератов лимфоузлов и кишечных петель, а также повышенной концентрацией опухолевого антигена СА-125, что требует проведения дифференциальной диагностики с карциноматозом брюшины вследствие прогрессирования рака яичников, особенно в рутинной клинической практике [2, 3]. Ситуацию усугубляет отсутствие неинвазивного «золотого стандарта» диагностики туберкулёзного перитонита [4].

Мы представляем клинический случай 21-летней женщины с туберкулёзом множественных локализаций, в клинической картине которого ведущее место занимал рецидивирующий асцит. Описание подготовлено в соответствии с рекомендациями CARE (CAsE REports guidelines) [5].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка, 21 год, родившаяся и постоянно проживающая в республике Дагестан, обратилась к гастроэнтерологу в январе 2021 г. со следующими жалобами:

- увеличение живота;
- боли в гипогастрии, преимущественно справа, с иррадиацией в правую нижнюю конечность;
- диарея до трёх раз в сутки без патологических примесей;
- снижение аппетита;
- одышка при физической нагрузке;
- общая слабость.

Анамнез

В феврале 2020 г., через два дня после вторых срочных родов, отметила появление выраженных болей в шее, надплечье и лопаточной области слева, в том числе в ночное время, по этому поводу к врачу не обращалась.

В апреле 2020 г. появились боли в грудной клетке справа и в правом подреберье, повышение температуры тела до 39 °С, при рентгенографии органов грудной клетки в поликлинике по месту жительства выявлена правосторонняя полисегментарная пневмония, осложнённая плевритом. Начата антибактериальная терапия (меропенем, азитромицин) с положительным клиническим эффектом. В связи с положительным клиническим ответом на антибактериальную терапию изменения в легких трактованы докторами по месту жительства как внебольничная неспецифическая бактериальная пневмония.

С июня 2020 г. на фоне снижения аппетита начала отмечать увеличение живота в объёме. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости,

обнаружено умеренное количество свободной жидкости. Применение спиронолактона в дозе 50 мг в сутки эффекта не дало, объём живота продолжал нарастать.

В сентябре 2020 г. в стационаре по месту жительства выполнен лапароцентез, получено около 500 мл светлой жидкости, её анализ не проводился.

К декабрю 2020 г. вновь отмечено нарастание асцита. В анализах крови отмечалось повышение концентрации С-реактивного белка до 28,4 мг/л (при норме <5 мг/л) и увеличение скорости оседания эритроцитов до 48 мм/ч (при норме <20 мм/ч) на фоне лейкопении до 3 млн/мкл (при норме 4–9 млн/мкл). По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости: картина двустороннего полисегментарного воспалительного поражения лёгких, гепатоспленомегалия, асцит, конгломерат из петель толстой и тонкой кишок в левой половине брюшной полости, забрюшинная лимфаденопатия. При выполнении УЗИ органов малого таза отмечено увеличение левого яичника и его кистозная трансформация, большое количество жидкости в малом тазу. Во время выполнения пункции дугласова пространства получено 1100 мл жидкости соломенного цвета, при цитологическом исследовании которой на фоне бесструктурного вещества определялись очаговые скопления нейтрофилов, редкие лимфоциты и мезотелиоциты; в посеве роста микрофлоры не выявлено. Начата терапия: амоксициллин + клавулановая кислота в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки, спиронолактон в дозе 100 мг/сут. После начала терапии пациентка отметила появление диареи до 5–7 раз в день, анализ кала на токсины А и В *Clostridium difficile* — отрицательный.

В январе 2021 г. пациентка обратилась на приём к гастроэнтерологу с вышеупомянутыми жалобами и была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение Университетской клинической больницы Сеченовского Университета.

Результаты физикальной, лабораторной и инструментальной диагностики

В общем анализе крови на прежнем уровне сохранялось повышение концентрации С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов на фоне лейкопении.

При эзофагогастродуоденоскопии: патологии не выявлено.

При колоноскопии: слизистая интактна; выполнена биопсия, микроскопически в толстой и подвздошной кишках изменений не выявлено.

Выполнена КТ лёгких:

- в I, II и VI сегментах определяются структуры типа «деревя с почками» и перибронхиальные очаги размером до 8 мм с тенденцией к слиянию;
- в верхушке левого лёгкого субплеврально зона консолидации неправильной формы размером 15×11 мм;

- медиастинальная лимфаденопатия максимально до 12 мм (рис. 1).

Выполнено УЗИ органов малого таза:

- контуры обоих яичников неровные за счёт мелких экзогенных разрастаний округлой формы с относительно чётким ровным контуром (максимальный диаметр 3 мм, кровотоков не регистрируется);
- свободная жидкость в малом тазу;
- на фоне свободной жидкости рядом с яичниками с обеих сторон визуализируются экзогенные структуры вытянутой формы с чётким, относительно ровным контуром, протяжённостью около 56 мм, толщиной 15 мм, с локусами кровотока.

В связи с выявленными на предыдущих исследованиях изменениями выполнена КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием:

- большое количество свободной жидкости;
- клетчатка брыжейки и большого сальника уплотнена, отёчна, в ней определяются лимфоузлы до 8 мм;
- яичники не увеличены, с неровными контурами, неоднородной структуры (рис. 2).

Пациентка также прошла консультацию у гинеколога. Концентрация СА-125 в сыворотке крови — 268 МЕ/мл (при норме <35 МЕ/мл), однако значения активности ангиотензинпревращающего фермента, и концентраций ракового эмбрионального антигена, β -субъединицы хорионического гонадотропина и онкомаркёра HE4 — в пределах референса.

Принимая во внимание анамнестические данные за наличие конгломерата из петель тонкой и толстой кишки, а также наличие кишечной симптоматики, было принято решение о выполнении магнитно-резонансной (МР) энтерографии. По данным МР-энтерографии было выявлено циркулярное гомогенное утолщение стенки и сужение просвета начальных отделов тонкой кишки до 12 мм на протяжении примерно 50 см с повышенным накоплением контрастного препарата, инфильтрация большого сальника по типу «пирога», а также большое количество свободной жидкости в брюшной полости (рис. 3).

На консультации у фтизиатра было высказано предположение о специфической этиологии перитонита и воспалительного процесса в лёгких. Была повторно выполнена пункция брюшной полости, получена светлая жидкость, содержащая преимущественно лимфоциты, 58 г/л белка, 200 ммоль/л глюкозы и сывороточно-асцитический альбуминовый градиент 9,6 г/л. Кислотоустойчивые микобактерии обнаружены не были, но в полимеразной цепной реакции была выявлена ДНК *Mycobacterium tuberculosis* (микобактерии туберкулёза, МБТ).

Дальнейшее обследование пациентки проводилось в профильном стационаре, где был получен положительный результат теста T-SPOT.TB и асцитической жидкости, а при диагностической лапароскопии было выявлено диссеминированное поражение париетальной и висцеральной брюшины, инфильтративное поражение маточных труб. При изучении биоптатов брюшины и маточных труб с окраской по Цилю–Нильсену кислотоустойчивые

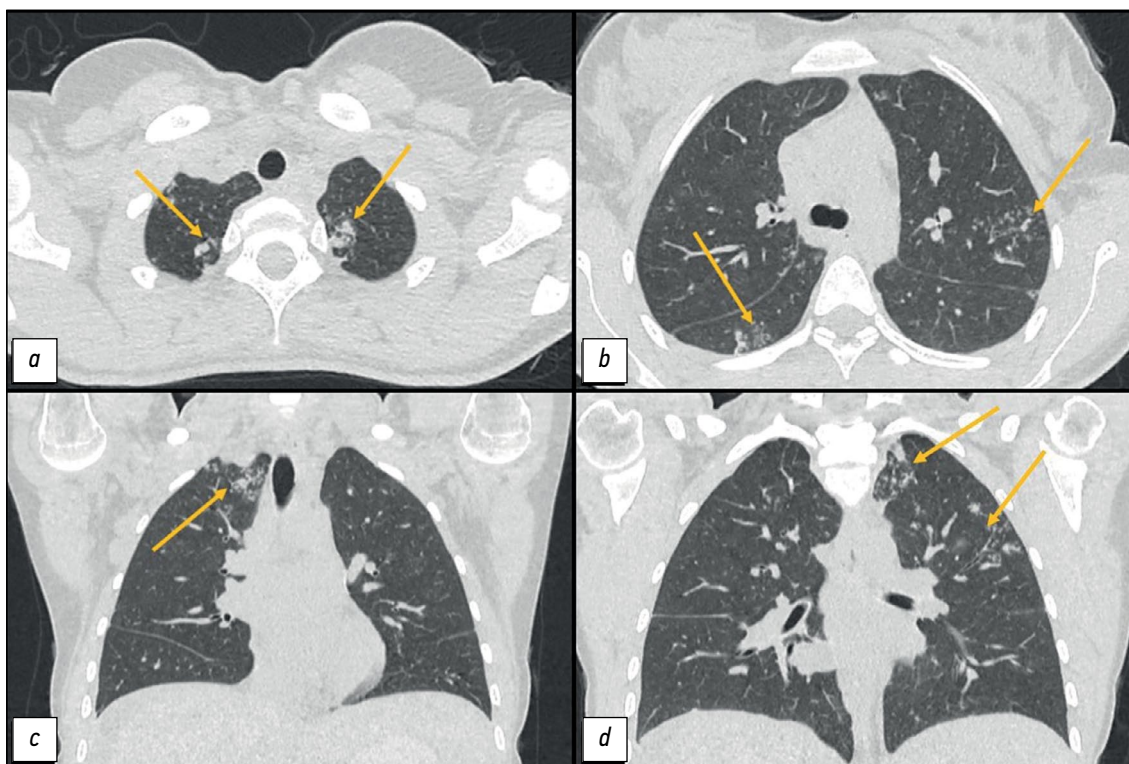


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки: *a, d* — аксиальная плоскость; *b, c* — корональная плоскость. Стрелками указаны перибронхиальные очаги, зоны консолидации в верхушках лёгких.



Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением: *a* — корональная плоскость; *b*, *c* — аксиальная плоскость. Стрелками указано: *a*, *b* — яичники с неоднородной структурой и неровными контурами; *c* — инфильтрация и отёчность большого сальника.

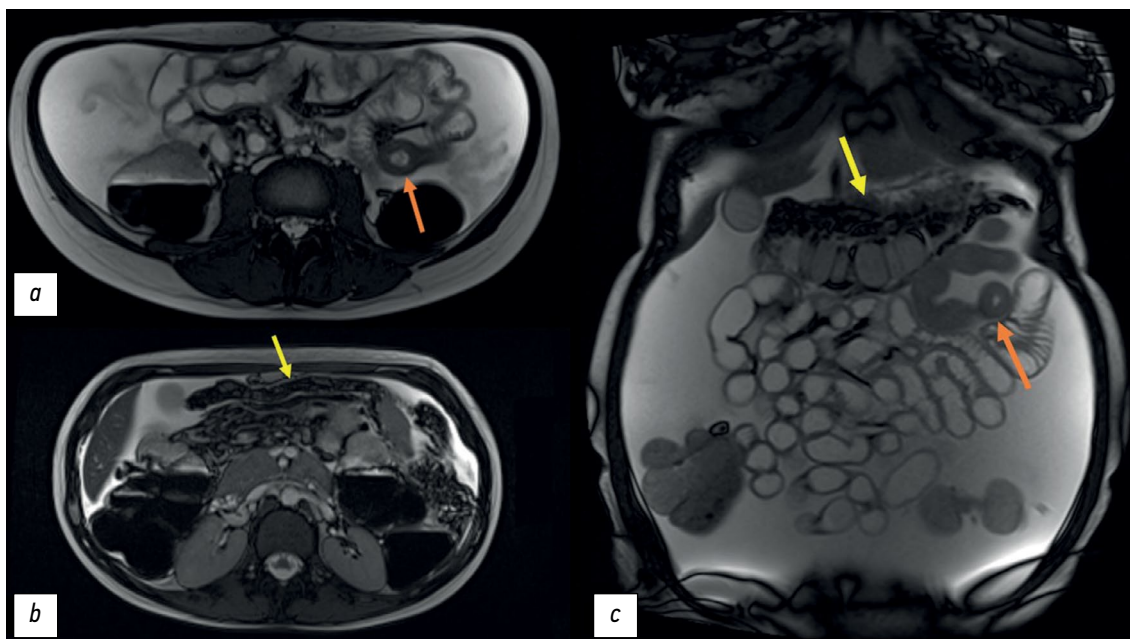


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография, T2-взвешенные изображения: *a*, *b* — аксиальная плоскость; *c* — корональная плоскость; оранжевая стрелка — утолщённая стенка тощей кишки; жёлтая стрелка — уплотнённый и утолщённый большой сальник.

микобактерии не выявлены, ДНК *M. tuberculosis complex* в них не обнаружена. Обращало внимание, что при гистологическом исследовании весь материал был представлен фрагментами грануляционной ткани с большим количеством макрофагально-эпителиоидно-гигантоклеточных гранулём, некоторые с участками казеозного некроза.

Диагноз

Таким образом, на основании данных обследования пациентке был установлен диагноз: «Туберкулёз множественных локализаций: диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации, МБТ(–); туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации; туберкулёз брюшины, активная фаза, МБТ(–), ДНК МБТ(+); туберкулёзный сальпингоофорит, активная фаза, МБТ(–); туберкулёз внутрибрюшных лимфоузлов в фазе инфильтрации. Асцит».

Лечение

Лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями, по следующей схеме:

- меропенем в дозе 1,0 г, 3 раза в день, внутривенно;

- изониазид 10%, 5,0 мл, внутривенно;
- моксифлоксацин в дозе 0,4 г, внутривенно;
- рифампицин в дозе 0,45 г, внутрь;
- пипразинамид в дозе 1,5 г.

Медикаментозное лечение проводилось на фоне гепатопротекторной и дезинтоксикационной терапии.

Динамика и исходы

На фоне лечения была отмечена положительная динамика: болевой синдром купирован, асцит полностью разрешился. Пациентка была выписана под наблюдение фтизиатра по месту жительства. При динамическом контроле через полгода на фоне курса специфической терапии пациентка чувствовала себя удовлетворительно, отмечалась стойкая нормотермия, болевой синдром не беспокоил, асцит не рецидивировал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сложность диагностики туберкулёза брюшины обусловлена неспецифичной клинической картиной

и отсутствием релевантных диагностических маркёров. Туберкулёз брюшины крайне редко бывает первичным. Следовательно, при обследовании необходимо исключить признаки специфического поражения наиболее часто встречаемых локализаций, в частности лёгочной. Возможна контаминация брюшины при первичном поражении кишечника или маточных труб, в таком случае лёгочная ткань будет интактна [6].

В описанном нами случае неясно, какой очаг являлся первичным — лёгкое или тонкая кишка, вовлечение в патологический процесс которой выявлено по данным МР-энтерографии. Кроме того, стоит отметить, что особенностью современного течения туберкулёзного процесса является склонность к генерализации и увеличение частоты экссудативных форм. Повышение концентрации онкомаркёра СА-125 при туберкулёзе яичников создаёт определённые трудности в дифференциальной диагностике со злокачественными новообразованиями, как было и в нашем случае. I.H. Chen и соавт. в своей работе приводят данные, что при туберкулёзном процессе повышение СА-125 в 3–5 раз ниже, чем при злокачественных новообразованиях яичников [7], однако другие авторы указывают повышение уровня СА-125 до 18 554 ЕД/мл [8].

Для туберкулёза брюшины характерен рецидивирующий асцит, хотя возможны адгезивные (слипчивые) и казеозно-некротические формы. При исследовании асцитической жидкости характерны плеоцитоз за счёт лимфоцитоза и высокая концентрация белка с сыровоточно-асцитическим альбуминовым градиентом <11 г/л, что также имело место в нашем случае. Во многих зарубежных работах приведены данные о высокой диагностической значимости определения аденозиндезаминазы в асцитической жидкости [9], но широкого распространения этот метод в настоящее время не имеет. Среди лабораторных методов наибольшей диагностической ценностью в отношении туберкулёза брюшины обладают тесты высвобождения гамма-интерферона (IGRA), которые имеют чувствительность 91,18%, специфичность 83,33% и точность 90% для выявления этого заболевания [10]. Исходно IGRA были специально разработаны для замены туберкулиновых тестов в диагностике латентной туберкулёзной инфекции и не предназначались для активного туберкулёзного процесса, устанавливаемым только микробиологическим методом. Однако, согласно исследованию M.K. EL-Deeb и соавт., они показали высокую специфичность при диагностике именно активной формы туберкулёза и преимущества при диагностике латентной формы в группах высокого риска, что требует дальнейших исследований [10]. В нашем случае тест T-SPOT.TB показал положительный результат как в крови, так и в асцитической жидкости, при этом туберкулёзный процесс был активным.

Важную роль в дифференциальной диагностике туберкулёза и карциноматоза брюшины играют лучевые

методы исследования. R.V. Ramanan и V. Venu описали выявляемый при КТ признак «сальникового пирога» (рентгенологическая картина диффузной инфильтрации сальника), помогающий, по мнению авторов, разграничить эти состояния [11]. Однако другие авторы указывают на недостаточную диагностическую ценность лучевых методов исследования в подобных клинических ситуациях. Например, J. Kattan и соавт. приводят наблюдения, в которых результаты КТ и магнитно-резонансной томографии не оставляли сомнения в карциноматозе брюшины, но выполнение лапароскопии с биопсией подтвердило туберкулёзный характер поражения [12]. Отмечено, что при абдоминальном туберкулёзе утолщение стенок преобладает в терминальной части подвздошной и слепой кишках [13]. Мы, в свою очередь, при проведении МР-энтерографии органов брюшной полости отметили гомогенное активно накапливающее контраст стенозирующее утолщение проксимальных отделов тонкой кишки, а также инфильтрацию сальника и мелкие образования брюшины, наталкивающие на мысль о милиарной диссеминации (см. рис. 1).

«Золотым стандартом» диагностики туберкулёза брюшины считается выполнение лапароскопического вмешательства с последующим гистологическим исследованием полученных в результате операции биоптатов. Диагноз считается подтверждённым при визуализации милиарного поражения и обнаружении специфических гранулём с казеозным некрозом [14]. При этом стоит отметить, что в исследовании В. Huang и соавт. показано отсутствие преимуществ проведения лапароскопии как самостоятельного метода перед комбинацией лабораторных тестов (СА-125, T-SPOT.TB и скорость оседания эритроцитов) для постановки диагноза [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение дифференциальной диагностики между туберкулёзом и карциноматозом брюшины требует использования всех доступных средств ввиду схожести клинической картины заболеваний. Туберкулёз брюшины необходимо рассматривать как одну из возможных этиологических причин асцита, в том числе у женщин с наличием патологических изменений брюшины и повышенной концентрации СА-125, даже если клиническая картина свидетельствует о злокачественной опухоли яичника с развитием карциноматоза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках научно-исследовательской работы «Опportunистический скрининг социально значимых и иных распространённых заболеваний» (№ в Единой государственной

информационной системе учёта: № 123031400009-1) в соответствии с Приказом от 21.12.2022 г. № 1196: «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счёт средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Т.С. Нефедова, Ю.Ф. Шумская — концепция, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи; П.В. Сенчихин, М.В. Юраз — сбор и обработка материала, написание текста рукописи; А.С. Панферов — концепция, редактирование текста рукописи; И.О. Щекотуров — редактирование текста рукописи, подготовка иллюстративного материала; А.Е. Грабарник, М.Г. Мнацаканян — окончательное редактирование и одобрение рукописи.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале Digital Diagnostics.

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. 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.

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. С. 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. Т. 3, № 1. С. 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
- 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

12. 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
13. 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
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. Vol. 88. P. 106495. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106495

15. 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

REFERENCES

1. Hopewell PC, Jasmer RM. Overview of clinical tuberculosis. In: *Tuberculosis and the tubercle bacillus*. 2004:13–31. doi: 10.1128/9781555817657.ch2
2. 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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Юразь Марта Валериевна;

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

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

Marta V. Yurazh, MD;

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

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