

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL  
MEDICINE JOURNAL

Том 9

№ 3

2022

Москва

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук.

Входит в ядро РИНЦ, в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science.

**«Исследования и Практика в Медицине»:**

рекензируемый научно-практический журнал, ежеквартальное профессиональное медицинское издание, в котором отражаются результаты новейших исследований в области медицинских и медико-биологических наук, организации здравоохранения, фундаментальных и прикладных исследований.

**Цель:**

публиковать современную информацию о научных достижениях в диагностике и лечении заболеваний онкологического, хирургического и урологического профиля.

**Задачи:**

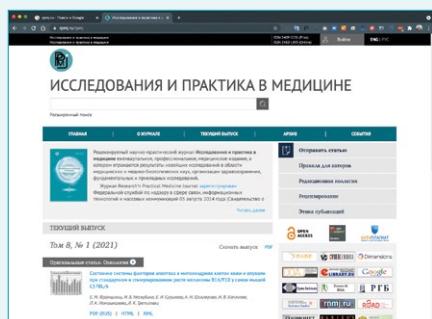
документирование информации о новейших клинических исследованиях и достижениях ведущих специалистов медицинской отрасли. Предоставление современной научной информации в открытом доступе для студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей общей практики и различных специальностей.

**В журнале размещаются публикации различных рубрик:**

обзоры литературы, мета-анализы, клинические исследования, наблюдения клинических случаев, обсуждения, анонсы и описания новых методов лечения

**Журнал принимает к публикации:**

оригинальные статьи, статьи по организации здравоохранения, лучевой диагностике, обмен опытом, обзоры, клинические наблюдения.



[www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru)

Журнал с открытым доступом

**Научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым издание включено в Перечень рецензируемых научных изданий:**

- 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.13. – Урология и андрология (медицинские науки)
- 3.1.25. – Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)
- 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки)

Журнал «Исследования и практика в медицине» представлен в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, ВИНИТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

**Издатель: ООО «Квазар»**

111401, Россия, Москва,  
ул. 1-ая Владимирская, д. 31, стр. 2

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре  
ПИ № ФС 77-58913 от 05.08.2014 – печатное издание.  
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.  
Периодичность: 4 номера в год.  
Подписка: подписка на журнал осуществляется через  
систему электронной редакции на сайте.

**Учредители:**  
Карпин А. Д.  
Костин А. А.  
Казьменко Е. В.

**Адрес редакции**

125284, Россия, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3  
E-mail: [info@rpmj.ru](mailto:info@rpmj.ru)  
Телефон: +7 (903) 547-04-62  
Сайт: [www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru)

За достоверность сведений, указанных в рекламных  
объявлениях, ответственность несут рекламодатели.  
Точка зрения редакции может не совпадать с мнением  
авторов.

Опубликовано 12.09.2022



## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Абрамов Алексей Юрьевич**, д.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

**Абузарова Гузаль Рафаиловна**, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

**Балыкова Лариса Александровна**, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия

**Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Вальков Михаил Юрьевич**, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

**Виксанович А. М.**, д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника, Белград, Сербия

**Галкин Всеволод Николаевич**, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

**Ганьшина Инна Петровна**, к.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Глыбочко Петр Витальевич**, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Гончаров Николай Гавриилович**, д.м.н., проф., НИЦ «Курчатовский институт», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Гридин Олег Владимирович**, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

**Дуданов Иван Петрович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

**Иванов Сергей Анатольевич**, проф. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

**Колядина Ирина Владимировна**, д.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Неухаус Йохен**, д.б.н., проф., Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия

**Райенмюллер Райнер**, д.м.н., Медицинский университет Грац, Грац, Австрия

**Родин Сергей Алексеевич**, к.б.н., отделение Химии I Каролинского Института, Стокгольм, Швеция

**Ромих Виктория Валериевна**, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Сальникова Любовь Ефимовна**, д.б.н., ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН», Москва, Россия

**Сельцовский Андрей Петрович**, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Тулина Инна Андреевна**, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Хе Чжи**, д.м.н., Национальный онкологический центр, Пекин, Китай

**Юматов Евгений Антонович**, д.м.н., проф., академик Международной АН (IAS), член президиума российского отделения Международной АН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П. К. Анохина», Москва, Россия

**Яровой Сергей Константинович**, д.м.н., доцент, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Каприн Андрей Дмитриевич**,  
академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Костин Андрей Александрович**,  
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Калпинский Алексей Сергеевич**,  
к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Кульченко Нина Геннадьевна**,  
к.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

**Нюшко Кирилл Михайлович**,  
к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Петров Леонид Олегович**,  
к.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Самсонов Юрий Владимирович**,  
к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## КОРРЕКТОР

**Эливанова Любовь Владимировна**

## ДИЗАЙНЕР

**Ходосов Сергей Иванович**,  
Типография П-Центр,  
Москва, Россия

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL  
**RESEARCH AND PRACTICAL  
MEDICINE JOURNAL**

The journal is included in the list of peer reviewed scientific journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for publishing the main scientific results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of Sciences. Is also included in the in the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform.

**"Research and Practical Medicine Journal":**

a peer-reviewed scientific and practical journal, a quarterly professional medical publication that reflects the results of the latest researches in the field of medical and biomedical sciences, health organization, basic and applied research.

**Purpose:**

to publish up-to-date information about scientific achievements in the diagnosis and treatment of oncological, surgical and urological diseases.

**Tasks:**

document information about the latest clinical trials and achievements of leading specialists in the medical industry. Providing up-to-date scientific information in open access for medical students, clinical residents, postgraduates and general practitioners and various specialties.

**The journal contains publications of various categories:**

literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods.

**The journal accepts for publication:**

original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.



[www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru)

Open Access Journal



**Scientific specialties and their corresponding branches of science, for which the publication is included in the list of peer-reviewed scientific publications:**

- 3.1.6. – Oncology, radiation therapy (Biological sciences)
- 3.1.6. – Oncology, radiation therapy (Medical sciences)
- 3.1.9. – Surgery (Medical sciences)
- 3.1.13. – Urology and Andrology (Medical sciences)
- 3.1.25. – Radiation diagnostics (Medical sciences)
- 3.3.6. – Pharmacology, clinical pharmacology (Biological sciences)
- 14.02.03 – Public health and healthcare (Medical sciences)

The "Research and Practical Medicine Journal" is presented in the following databases and reference publications:  
RSCI (Russian science citation index), Ulrich's Periodicals Directory, All-Russian Institute Of Scientific And Technical Information, Google Scholar, DOAJ, BASE.

**Publisher: «Quasar» LLC**

31/2, 1st Vladimirskaya str.,  
Moscow 111401, Russia

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.

PI № FS 77-58913, 05.08.2014 print

EL № FS 77-58914, 05.08. 2014 online

Frequency: 4 issues per year.

Subscription: the magazine is subscribed to via the electronic editorial system on the website.

**Founders:**

Andrey D. Kaprin

Andrey A. Kostin

Elena V. Kazmenko

**Editorial office**

3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russia  
E-mail: [info@rpmj.ru](mailto:info@rpmj.ru)  
Telephone: +7 (903) 547-04-62  
[www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru)

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

Published 12.09.2022



## EDITOR-IN-CHIEF

### Andrey D. Kaprin,

Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

### Andrey A. Kostin,

Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## EDITOR

### Aleksey S. Kalpinskiy,

Cand. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

### Nina G. Kulchenko,

Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

### Kirill M. Nyushko,

Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

### Leonid O. Petrov,

Cand. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

## EXECUTIVE SECRETARY

### Yuriy V. Samsonov,

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples' Friendship University of Russia, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

## PROOFREADER

### Liubov V. Elivanova

## DESIGNER

### Sergei I. Khodosov,

Printed by "P-Center", Moscow, Russia

## EDITORIAL BOARD

**Aleksey Yu. Abramov**, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Larisa A. Balykova**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russia

**Larisa V. Bolotina**, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

**Mikhail Yu. Valkov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

**Aleksandar M. Vuksanovic**, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Belgrade, Belgrade, Serbia

**Vsevolod N. Galkin**, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

**Inna P. Ganshina**, Cand. Sci. (Med.), N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

**Petr V. Glybochko**, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Nikolay G. Goncharov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kurchatov Institute, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Oleg V. Gridnev**, Dr. Sci. (Med.), I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

**Ivan P. Dudanov**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

**Sergei A. Ivanov**, Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Odninsk, Russia

**Irina V. Kolyadina**, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Professional Education on the basis of the N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Jochen Neuhaus**, Dr. Sci. (Biol.), Prof., University of Leipzig, Leipzig, Germany

**Rainer Rienmueller**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical University of Graz, Graz, Austria

**Sergey A. Rodin**, Cand. Sci. (Biol.), Department of Chemistry I Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

**Victoria V. Romikh**, N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

**Lyubov E. Salknikova**, Dr. Sci. (Biol.), N. I. Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

**Andrey P. Seltsovskiy**, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Inna A. Tulina**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Jie He**, Dr. Sci. (Med.), National Cancer Center, Beijing, China

**Evgeniy A. Yumatov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., academician of the International Academy of Sciences (IAS), member of the Presidium of the Russian Branch of the International Academy of Sciences, P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

**Sergey K. Yarovoi**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

## Original article

## Oncology

Patterns of topographic and anatomical changes in body cavities after pneumonectomy  
*I. I. Kagan, M. N. Vasyukov, A. A. Tretyakov*..... 10

Blood coagulation system state in breast cancer patients that recovered from coronaviral infection after undergoing antitumor medical treatment  
*L. Yu. Vladimirova, E. M. Frantsiyants, N. A. Abramova, K. A. Novoselova, V. S. Myagkova, O. V. Katelynitskaya, A. E. Storozhakova, I. L. Popova, S. N. Kabanov, N. M. Tikhanovskaya, E. A. Kalabanova, L. A. Ryadinskaya, A. A. Lyanova, M. A. Teplyakova, V. R. Zakharchenko, N. K. Guskova*..... 25

Morphological signs of the prophylactic effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide on the ectopic growth of sarcoma 45 in the lung  
*A. I. Shikhlyarova, L. K. Trepitaki, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, E. M. Nepomnyashchaya, V. A. Bandovkina, I. V. Neskubina, E. I. Surikova*..... 39

Effect of xenon-oxygen inhalations on functional status of cardiovascular system in oncological patients suffering chronic pain syndrome  
*V. I. Potievskaya, G. R. Abuzarova, R. R. Sarmaneava, A. V. Loboda, M. B. Potievskiy, S. V. Kuznetsov, A. D. Kaprin* ..... 52

Influence of copper nanoparticles on the growth characteristics of tumors in white outbreed rats  
*P. S. Kachesova, I. A. Goroshinskaya, G. V. Zhukova, E. V. Shalashnaya, I. A. Kaplieva, V. B. Borodulin* ..... 67

The application of PET/CT with 18F-FDG in the differential diagnosis of lung solitary lesions  
*G. V. Afonin, A. E. Glukhareva, E. I. Smolenov, I. V. Kolobaev, E. E. Beketov, L. O. Petrov, S. A. Ivanov* ..... 80

## Radiodiagnosis, radiotherapy

Ultrasound patterns of metastases from papillary thyroid cancer in the neck soft tissues of the neck  
*V. S. Parshin, A. A. Veselova, P. D. Bespalov, V. V. Polkin, P. I. Garbuzov*..... 91

## Urology

The effect of conservation in various cryoprotectants on the properties and morphological structure of the umbilical cord arteries  
*V. A. Brumberg, T. A. Astrelina, T. F. Malivanova, I. V. Kobzeva, Yu. B. Suchkova, V. A. Nikitina, D. Yu. Usupzhanova, V. A. Brunchukov, S. V. Lishchuk, P. S. Kyzlasov, A. A. Kazhera, V. M. Troyakov, A. S. Samoilov*..... 106

## Review

The evolution of personalized medicine: literature review  
*I. S. Dolgopolov, M. Yu. Rykov* ..... 117

## Оригинальная статья

## Онкология

Закономерности топографо-анатомических изменений  
в полостях тела после пневмонэктомии  
И. И. Каган, М. Н. Васюков, А. А. Третьяков ..... 10

Состояние свертывающей системы крови у больных раком  
молочной железы, перенесших коронавирусную инфекцию после  
противоопухолевого лекарственного лечения  
Л. Ю. Владимирова, Е. М. Франциянц, Н. А. Абрамова, К. А. Новоселова,  
В. С. Мягкова, О. В. Кательницкая, А. Э. Сторожакова, И. Л. Попова,  
С. Н. Кабанов, Н. М. Тихановская, Е. А. Калабанова, Л. А. Рядинская,  
А. А. Льяннова, М. А. Теплякова, В. Р. Захарченко, Н. К. Гуськова ..... 25

Морфологические признаки профилактирующего влияния  
1,3-диэтилбензимидазолия трийодида на эктопический рост  
саркомы 45 в легком  
А. И. Шихлярова, Л. К. Трепитаки, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева,  
Е. М. Непомнящая, В. А. Бандовкина, И. В. Нескубина, Е. И. Сурикова ..... 39

Влияние ксенон-кислородных ингаляций на функциональное  
состояние сердечно-сосудистой системы у онкологических  
пациентов с хроническим болевым синдромом  
В. И. Потиевская, Г. Р. Абузарова, Р. Р. Сарманаева, А. В. Лобода,  
М. Б. Потиевский, С. В. Кузнецов, А. Д. Каприн ..... 52

Влияние нанодисперсной меди на характеристики роста опухолей  
белых нелинейных крыс  
П. С. Качесова, И. А. Горошинская, Г. В. Жукова, Е. В. Шалашная,  
И. В. Каплиева, В. Б. Бородулин ..... 67

Применение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике  
одиночных образований легких  
Г. В. Афонин, А. Е. Глухарева, Е. И. Смоленов, И. В. Колобаев,  
Е. Е. Бекетов, Л. О. Петров, С. А. Иванов ..... 80

## Лучевая диагностика, лучевая терапия

Ультразвуковые комплексы (паттерны) метастазов папиллярного  
рака щитовидной железы в мягкие ткани шеи  
В. С. Паршин, А. А. Веселова, П. Д. Беспалов, В. В. Полькин, П. И. Гарбузов ..... 91

## Урология

Влияние консервации в различных криопротекторах на свойства  
и морфологическую структуру артерий пупочного канатика  
В. А. Брумберг, Т. А. Астрелина, Т. Ф. Маливанова, И. В. Кобзева,  
Ю. Б. Сучкова, В. А. Никитина, Д. Ю. Усупжанова, В. А. Брунчуков,  
С. В. Лищук, П. С. Кызласов, А. А. Кажера, В. М. Трояков, А. С. Самойлов ..... 106

## Обзор

Эволюция персонализированной медицины: обзор литературы  
И. С. Долгополов, М. Ю. Рыков ..... 117

Application of texture analysis of CT and MR images to determine the histologic grade of hepatocellular cancer and it's differential diagnosis: a review <i>M. Yu. Shantarevich, G. G. Karmazanovsky</i> .....	129
Fecal occult blood testing in colorectal cancer screening programs <i>N. V. Severskaya, A. A. Nevol'skikh, V. A. Avdeenko, Zh. V. Hailova, S. A. Ivanov</i> .....	145
 <b>Health organization</b>	
Experience in implementing a patient-centered approach in a private medical organization <i>L. I. Moskvicheva, Yu. S. Genyush, I. A. Petrova</i> .....	160
Hierarchy of labor motives of different professional groups of employees of medical institutions <i>A. V. Kukurika, E. I. Iurovskaya</i> .....	171
Perception of the organization's safety culture by medical staff in Germany and Russia <i>K. N. Tsaranov</i> .....	180

Применение текстурного анализа КТ и МР-изображений для определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака и его дифференциальной диагностики: обзор литературы <i>М. Ю. Шантаревич, Г. Г. Кармазановский</i> .....	129
Исследование кала на скрытую кровь в программах скрининга колоректального рака <i>Н. В. Северская, А. А. Невольских, В. А. Авдеенко, Ж. В. Хайлова, С. А. Иванов</i> .....	145
<b>Организация здравоохранения</b>	
Опыт реализации пациент-центрированного подхода в частной медицинской организации <i>Л. И. Москвичева, Ю. С. Генюш, И. А. Петрова</i> .....	160
Иерархия трудовых мотивов различных профессиональных групп сотрудников медицинских учреждений <i>А. В. Кукурика, Е. И. Юровская</i> .....	171
Восприятие культуры безопасности организации медицинскими сотрудниками Германии и России <i>К. Н. Царанов</i> .....	180



## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-1>

# ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЛОСТЯХ ТЕЛА ПОСЛЕ ПНЕВМОНЭКТОМИИ

И. И. Каган<sup>1</sup>, М. Н. Васюков<sup>2✉</sup>, А. А. Третьяков<sup>1</sup>

1. Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Российская Федерация  
2. Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, г. Оренбург, Российская Федерация  
✉ [Mikl789@mail.ru](mailto:Mikl789@mail.ru)

## Резюме

**Цель исследования.** Изучить и описать общие закономерности топографо-анатомических изменений после пневмонэктомии на основе настоящего исследования.

**Материалы и методы.** Проведен анализ до- и послеоперационных компьютерных томограмм 53 пациентов, больных раком легкого, которым была выполнена пневмонэктомия. Среди пациентов 50 мужчин и 3 женщины, возраст оперированных от 39 до 75 лет. 26-и из них была выполнена левосторонняя, а 27-и – правосторонняя пневмонэктомия. Послеоперационную компьютерную томографию выполняли на 10–12-е сутки после операции, через 6 и 12 мес. после вмешательства. Изучались поперечные, передне-задние и угловые смещения органов и структур средостения, грудной стенки, живота. Оценивались изменения их скелетотопических и голографических характеристик. Выполнены расчеты объемов постпневмонэктомической полости, оставшегося легкого.

**Результаты.** Пневмонэктомия вызывает закономерные, причинно-обусловленные топографо-анатомические изменения в грудной и брюшной полостях и забрюшинном пространстве. Смещения органов и крупных сосудов средостения после пневмонэктомии носит многовекторный характер разной степени выраженности. Среди органов средостения наиболее выраженным изменениям после пневмонэктомии подвергается сердце, которое смещается латерально, кзади, совершая поворот и вверх. Изменения грудной стенки после пневмонэктомии на стороне операции выражаются в изменении углов наклона ребер, скolioтической деформации грудного отдела позвоночника. Пневмонэктомия приводит к подъему купола диафрагмы на стороне операции на высоту 1–5 ребер с соответствующими топографо-анатомическими изменениями в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Анатомические изменения оставшегося легкого выражаются в частичном уменьшении его объема в раннем послеоперационном периоде с последующим увеличением объема в отдаленные сроки и постепенным формированием преимущественно передней медиастинальной грыжи. Постпневмонэктомическая полость уменьшается в послеоперационном периоде, изменения свою форму. Общая динамика изменений после пневмонэктомии состоит в их возникновении в раннем послеоперационном периоде, постепенном прогрессировании в течение года и последующей стабилизации.

**Заключение.** Закономерные постпневмонэктомические изменения со стороны органов грудной клетки и живота необходимо учитывать при выполнении оперативных вмешательств и инвазивных методов исследования. Они могут служить базой для клинико-функциональных исследований со стороны абдоминальных органов в послеоперационном периоде. Их необходимо использовать при разработке послеоперационных методов диагностики и лечения.

## Ключевые слова:

пневмонэктомия, компьютерная томография, послеоперационные изменения.

## Для корреспонденции:

Васюков Михаил Николаевич – к.м.н., врач торакального хирургического отделения, ГБУЗ «Оренбургский областной онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация.

Адрес: 460021, Российская Федерация, г. Оренбург, пр-т Гагарина, д. 11

E-mail: [Mikl789@mail.ru](mailto:Mikl789@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-0472>

SPIN: 3285-2140, AuthorID: 933340

ResearcherID: W-2727-2017

Scopus Author ID: 57201763688

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Для цитирования:

Каган И. И., Васюков М. Н., Третьяков А. А. Закономерности топографо-анатомических изменений в полостях тела после пневмонэктомии. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 10-24. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-1>

Статья поступила в редакцию 10.11.2021; одобрена после рецензирования 01.08.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Каган И. И., Васюков М. Н., Третьяков А. А., 2022.

## PATTERNS OF TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL CHANGES IN BODY CAVITIES AFTER PNEUMONECTOMY

I. I. Kagan<sup>1</sup>, M. N. Vasyukov<sup>2✉</sup>, A. A. Tretyakov<sup>1</sup>

1. Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation  
2. Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russian Federation  
✉ Mikl789@mail.ru

### Abstract

**Purpose of the study.** To study and describe the general patterns of topographic and anatomical changes after pneumonectomies on the basis of this study.

**Materials and methods.** Computed tomograms of the chest of 53 patients (50 men and 3 women) aged 39 to 75 years before and after pneumonectomy (26 on the left, 27 on the right) were examined. Postoperative computed tomography was performed on the 10–12th day after the operation, 6 and 12 months after the intervention. The transverse, anteroposterior and angular displacements of organs and structures of the mediastinum, chest wall, and abdomen were studied. Changes in their skeletotopic and holotopic characteristics were assessed. Calculations of the volumes of the postpneumonectomy space and the remaining lung were performed.

**Results.** Pneumonectomy causes regular, causal topographic and anatomical changes in the abdominal cavity and retroperitoneal space. Displacement of organs and large vessels of the mediastinum after pneumonectomy has a multi-vector character of varying severity. Among the mediastinal organs, the most pronounced changes after pneumonectomy are the heart, which is displaced laterally, posteriorly and upward. Changes in the chest wall after pneumonectomy on the side of the operation are expressed in it, changes in the angles of inclination of the ribs, scoliotic deformity of the thoracic spine. Pneumonectomy leads to the rise of the dome of the diaphragm on the side of the operation to a height of 1–5 ribs with the corresponding topographic and anatomical changes in the abdominal cavity and retroperitoneal space. Anatomical changes in the remaining lung are expressed in a partial decrease in its volume in the early postoperative period, followed by an increase in volume in the long term and the gradual formation of predominantly anterior mediastinal hernia. Postpneumonectomy cavity is reduced in the postoperative period by changing its shape. The general dynamics of changes after pneumonectomies is their occurrence in the early postoperative period, gradual progression during the year and subsequent stabilization.

**Conclusion.** Regular post-pneumonectomy changes in the chest and abdomen must be taken into account when performing surgical interventions and invasive research methods. They can serve as a basis for clinical and functional studies of the abdominal organs in the postoperative period. They should be used in the development of postoperative diagnostic and treatment methods.

### Keywords:

pneumonectomy, computed tomography, postoperative changes

### For correspondence:

Michail N. Vasyukov – Cand. Sci. (Med.), surgeon of the department of the thoracic surgery of the Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russian Federation.

Address: 11 Gagarin ave., Orenburg 460021, Russian Federation

E-mail: Mikl789@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-0472>

SPIN: 3285-2140, AuthorID: 933340

ResearcherID: W-2727-2017

Scopus Author ID: 57201763688

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Vasyukov M. N., Kagan I. I., Tretyakov A. A. Patterns of topographic and anatomical changes in body cavities after pneumonectomy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 10-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-1>

The article was submitted 10.11.2021; approved after reviewing 01.08.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## ВВЕДЕНИЕ

Об анатомических изменениях после удаления легкого было известно еще до того, как такого рода вмешательства стали регулярно выполняться на людях. Экспериментальные исследования Киевского Ф. Р., которые выполнялись на животных, показали, что после удаления легкого возникает триада изменений: смещение средостения в сторону операции, подъем купола диафрагмы и уплощение грудной стенки на стороне вмешательства [1]. Далее, в первой половине XX столетия, когда легочная хирургия стала развиваться наряду с внедрением рентгенологических методов исследования, появилась возможность более детально изучать характер постпневмонэктомических изменений [2–4]. Научные работы носили в основном описательный характер. Подходы и возможности дальнейшего изучения такого рода изменений значительно поменялись в 1980–90-ые годы, когда в практическую медицину стали широко внедряться методы компьютерной томографии [5–7]. Эти методы создали возможности проводить направленные послеоперационные исследования на принципиально иной методической и содержательной основе: значительном клиническом материале, применении количественной и вариационно-статистической оценки изучаемых параметров, изучении топографо-анатомических и анатомо-функциональных изменений.

Изучение данных литературы, посвященных проблеме топографо-анатомических изменений после операций на легких, показало отсутствие современных комплексных работ по этой тематике. Анализ литературы показывает, что современной задачей изучения послеоперационных изменений является проведение комплексных прижизненных исследований с выходом на выявление общих закономерностей постпневмонэктомических изменений и определением их теоретического, фундаментального значения и практического, клинического использования.

Проведенное нами исследование, выполненное с применением метода компьютерной томографии, позволило сформулировать ряд закономерных анатомических изменений в грудной и брюшной полостях после пневмонэктомии. Нами выделено восемь закономерностей. Среди них имеются закономерности, которые подтверждают уже имеющиеся в литературе. В нашей работе оказалось возможным уточнить и разить сведения о них, им дана количественная анатометрическая характеристика в различные сроки послеоперационного периода. Некоторые закономерности в нашей работе представлены впервые. Отдельные части нашего исследования уже были опубликованы в журналах [8–12], некоторые публикации готовятся к печати.

**Цель исследования:** изучить и описать общие закономерности топографо-анатомических изменений после пневмонэктомий на основе настоящего исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явились до- и послеоперационные компьютерные томограммы 53 пациентов, которым по показаниям (рак легкого) была выполнена пневмонэктомия. Среди пациентов 50 мужчин и 3 женщины, возраст оперированных – от 39 до 75 лет. 26-и из них была выполнена левосторонняя, а 27-и – правосторонняя пневмонэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений, ведение постпневмонэктомической полости было пассивным.

Послеоперационную компьютерную томографию выполняли на 10–12-е сутки после операции, через 6 и 12 мес. после вмешательства. Исследования выполнялись с письменного согласия пациента, по медицинским показаниям, согласно стандартам диспансерного наблюдения онкологических больных. КТ выполнялись на спиральных многосрезовых томографах в положении больного лежа на спине с задержкой дыхания на вдохе. Толщина среза – 5 мм, шаг стола – 5 мм, индекс реконструкции – 1,25 мм. Анализ выполнялся на срезах в аксиальной, фронтальной и сагиттальной проекциях. Изучались поперечные, передне-задние и угловые смещения органов и структур средостения, грудной стенки, живота. Линейные смещения измерялись относительно двух линий отсчета: вертикальной и горизонтальной, проведенных соответственно через середину тела и передний край грудного позвонка. Угловые смещения измерялись относительно вертикальной или горизонтальной линией отсчета и линией, проведенной через вершину угла в точке пересечения с передним краем тела позвонка. Оценивались изменения скелетотопических и голотопических характеристик. Выполнены расчеты объемов постпневмонэктомической полости, оставшегося легкого. Все количественные характеристики, полученные в ходе исследования, анализировались в динамике.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для количественного параметра были определены: среднее значение ( $X$ ), стандартная ошибка среднего ( $Sx$ ). Различия между показателями оценивали непараметрическим методом статистики. В зависимых группах использовали Sign test, Wilcoxon test. В независимых группах – Mann-Whitney test. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Первая закономерность

После операции пневмонэктомии в грудной и брюшной полостях происходят 5 закономерных топографо-анатомических изменений: смещение средостения и его органов, изменения со стороны грудной клетки, увеличение оставшегося легкого с формированием медиастинальных грыж, поднятие купола диафрагмы на стороне операции и изменение топографии органов брюшной полости вследствие элевации купола диафрагмы.

К известной триаде топографо-анатомических изменений после пневмонэктомии, с накоплением рентгенологических данных в литературе появились работы, которые к изменениям после удаления органа относили состояние постпневмонэктомической полости и оставшегося легкого [13–15]. Мы включили их в эту закономерность, т.к. это явное следствие удаления пораженного легкого. Что касается изменения топографии органов брюшной полости после пневмонэктомии, то это было очень слабо изученным последствием пневмонэктомии. В наших исследованиях этому явлению было уделено значительное внимание, показано их закономерное включение в состав топографо-анатомических последствий пневмонэктомии.

Наше исследование показало, что механизм компенсации после пневмонэктомии – это сложный, динамичный, многовекторный процесс, включающий в себя протекающих синхронно смещение средостения и его органов в сторону операции, изменения со стороны скелета груди, элевацию ипсилатерального купола диафрагмы, растяжение

«оставшегося» легкого, редукцию постпневмонэктомической полости, изменение топографии со стороны органов живота.

### Вторая закономерность

*Смещения органов и крупных сосудов средостения после пневмонэктомии носит многовекторный характер разной выраженности.*

Органы и крупные сосуды средостения после вмешательства смещаются не только в сторону операции, но и кзади, совершая при этом поворот. В литературе имеются противоречивые сведения о такого рода изменениях, они часто носят описательный характер. Так, Biondetti P. и соавт. при анализе компьютерных томограмм пациентов после пневмонэктомии утверждал, что после удаления левого легкого средостение в основном смещается латерально, тогда как после правосторонней пневмонэктомии средостение больше подвержено вращению [16]. Напротив, Ghatak S. и соавт. утверждали об обратном, т.е. вращение средостения более выражено после пневмонэктомии слева [17].

В нашей работе оказалось возможным получить данные, которые дают полную количественную характеристику послеоперационных изменений, их динамику со стороны не только средостения в целом, но и его органов и крупных сосудов. В результате, поперечное смещение восходящего отдела аорты в сторону операции оказалось достоверно большим при левосторонней пневмонэктомии, передне-задние смещения от стороны вмешательства при этом статистически не отличались (табл. 1).

Поперечное смещение нисходящего отдела аорты достоверно больше при левосторонней пневмонэктомии только на уровне ThV–VII, на более каудальных

Таблица 1. Смещения крупных сосудов и органов средостения через 12 мес. после пневмонэктомии  
Table 1. Displacement of large vessels and mediastinal organs 12 months after pneumonectomy

Смещение / Displacement	Уровень / Level Th	Пневмонэктомия / Pneumonectomy	
		Слева / Left	Справа / Right
Восходящая аорта / Ascending aorta	Поперечное / Transverse	VI	49,7 ± 9,3*
Грудная аорта / Thoracic aorta	Поперечное / Transverse	VII	20,4 ± 2,1*
Верхняя полая вена / Superior vena cava	Передне-заднее / Anterior-posterior	VI	11,2 ± 1,9
Трахея / Trachea	Передне-заднее / Anterior-posterior	V	25,5* ± 3,1
Пищевод / Esophagus	Поперечное / Transverse	VII	20,5 ± 2,8
			26,1 ± 3,0

Примечание: \* –  $p < 0,05$ . Note: \* –  $p < 0.05$ .

уровнях существенных отличий в смещениях нет. Отмечается существенная разница при смещении грудного отдела нисходящей аорты в передне-заднем направлении: значения такого рода смещений значительно меньше при правосторонних пневмонэктомиях. Это связано с тем, что при смещении структуры в сторону операции (вправо), передне-заднему сдвигу препятствуют тела грудных позвонков (рис. 1). На рисунке видно, что у пациента С. через 12 мес. после пневмонэктомии слева нисходящий отдел грудной аорты сместился влево на 32 мм и дорсально, а у пациента Б. через 12 мес. после пневмонэктомии справа нисходящий отдел грудной аорты находится почти по срединной линии.

Достоверной разницы значений поперечных смещений верхней полой вены в случаях лево- и правосторонних пневмонэктомий не выявлено (табл. 1). Однако значения передне-задних смещений заметно больше при правосторонних операциях, причем разница увеличивается от более краинальных уровней к более каудальным.

Оценивая изменение трахеи следует отметить о достоверно большем поперечном смещении органа при левосторонней операции, а её отклонение в передне-заднем направлении было практически идентичным. Характерными являются формы изгибов трахеи. После левосторонней пневмонэктомии каудально трахея отклоняется влево и кзади постепенно и без изгибов. После пневмонэктомии справа трахея в поперечном направлении трахея делает «С»-образный изгиб, а в передне-заднем направлении смещение прямолинейно и каудально увеличивается.

При сравнении количественных значений поперечных и передне-задних смещений пищевода оказалось, что достоверная разница в зависимости от стороны операции отсутствует.

Поперечные и передне-задние смещения в аксиальной плоскости сопровождаются поворотом органов и структур средостения и смещением вверх. Дуга аорты после пневмонэктомии слева поворачивается в аксиальной плоскости (при виде снизу) по часовой

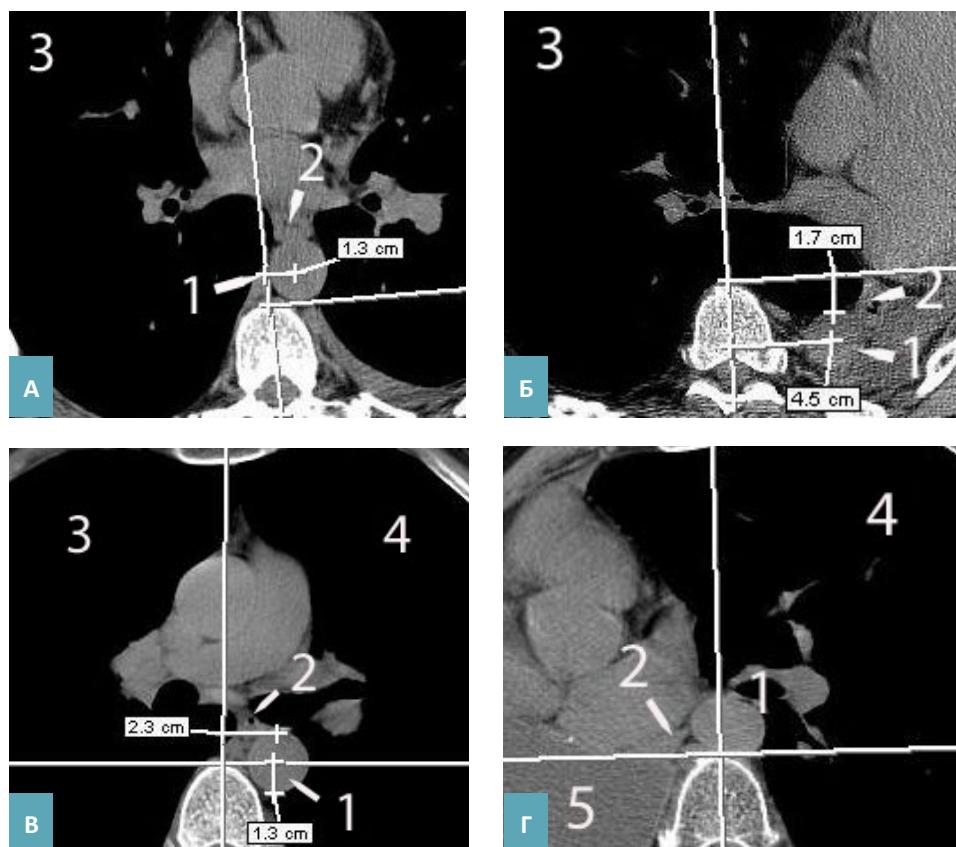


Рис. 1. Аксиальные КТ – граммы пациентов до – (А, В) и через 12 мес. после пневмонэктомии слева (Б) и справа (Г). А, Б – пациент С. 1964 г.р., В, Г – пациент Б. 1958 г.р. 1 – нисходящий отдел грудной аорты, 2 – пищевод, 3 – правое легкое, 4 – левое легкое, 5 – постпневмонэктомическая полость.

Fig. 1. Axial computed tomograms of patients before (A, C) and 12 months after pneumonectomy left (B) and right (D). A, B – patient S. born in 1964, C, D – patient B. born in 1958. 1 – descending aorta, 2 – esophagus, 3 – right lung, 4 – left lung, 5 – postpneumonectomy cavity.

стрелке в среднем на  $7,4^\circ$ , а после удаления правого легкого – в обратном направлении на  $28,0^\circ$  (рис. 2). На рисунке 2А показано обычное положение дуги аорты, в данном случае смещение от срединной линии –  $24^\circ$ , через год после пневмонэктомии дуга поворачивается против часовой стрелки на  $51^\circ$  (рис. 2Б), а после пневмонэктомии слева – по часовой стрелке на  $3^\circ$  (рис. 2В).

В обоих случаях дуга аорты смещалась краинально примерно на высоту тела одного грудного позвонка независимо от стороны операции. Угловое смещение бифуркации трахеи больше выражено после удаления правого легкого:  $28,6^\circ$  против  $8,4^\circ$  после операции слева. Смещения по высоте при этом не выражены.

#### Третья закономерность

*Среди органов средостения наиболее выраженным изменениям после пневмонэктомии подвергается сердце, которое смещается латерально, кзади и вверх, полностью изменяя свою голотопию и скелетотопию.*

Смещение сердца после пневмонэктомии является закономерным и носит многовекторный характер. Сердце не только смещается в сторону операции и кзади, оно также подвержено угловым смещениям в аксиальной, фронтальной плоскости и по высоте.

В литературе есть данные об угловых смещениях сердца после удаления легкого [16; 18], которые носят противоречивый характер. Одни авторы говорят о более выраженном повороте органа после право-сторонних пневмонэктомиях [19], другие [20] утверждают об обратном.

В нашей работе нам удалось получить данные, которые указывают на то, что поперечное смещение сердца после левосторонней пневмонэктомии достоверно больше, чем после операции справа. Причиной этого является печень, которая смещается вверх и слу-

жит преградой для поперечного смещения средостения в целом. Достоверной разницы в передне-задних смещениях сердца между операциями нет.

Оказалось, что угловые смещения органа в поперечной плоскости коррелируют со степенью поперечного смещения: чем больше сердце смещается в сторону операции, тем выраженнее его угловое смещение в аксиальной плоскости. После пневмонэктомии слева сердце совершает поворот по часовой стрелке (при виде снизу) в среднем на  $10,6^\circ$ , а после пневмонэктомии справа – на  $11,4^\circ$  ( $p = 0,8864$ ). Следует отметить, что после операции слева диапазон угловых смещений составлял  $55^\circ$ , от  $-11^\circ$  (т.е. сердце у некоторых пациентов в противоположную сторону), до  $44^\circ$ . После пневмонэктомии справа диапазон угловых смещений составил  $29^\circ$ , от  $-28^\circ$  (когда сердце закономерно смещается против часовой стрелки при виде снизу), до  $1^\circ$  (т.е. сердце практически не смещалось).

Сердце подвержено угловому смещению во фронтальной плоскости. Орган совершает поворот против часовой стрелки (при виде спереди) независимо от стороны операции. После операции слева угол поворота в среднем составляет  $9,5^\circ \pm 3,8$ , после пневмонэктомии справа  $5,6^\circ \pm 1,3$ . В первом случае сердце, значительно смещеннное влево «поднимается» куполом диафрагмы, во втором – сердце оказывается «лежащим» на внутреннем скате правого купола диафрагмы смещенным вверх правой долей печени (рис. 3).

После удаления легкого сердце смещается вверх. Независимо от стороны операции орган перемещается краинально в среднем на высоту тела одного грудного позвонка. Анализ показал, что отделы уровня «5-и камерного сердца» и его основание меняют свое положение асинхронно: более выраженный подъем отмечается у основания сердца, что подтверждает факт поворота сердца во фронтальной плоскости.



Рис. 2. Аксиальные КТ – граммы пациентов до операции (А) и через 12 мес. после пневмонэктомии справа (Б), через 12 мес. после пневмонэктомии слева (В). Уровень дуги аорты. 1 – трахея, 2 – дуга аорты, 3 – левое легкое, 4 – правое легкое, 5 – постпневмонэктомическая полость.

Fig. 2. Axial computed tomograms of patients before (A) and 12 months after pneumonectomy right (B) and left (C). 1 – trachea, 2 – aortic arch, 3 – left lung, 4 – right lung, 5 – postpneumonectomy cavity.

#### Четвертая закономерность

*Изменения грудной стенки после пневмонэктомии на стороне операции выражаются в частичном уплощении грудной стенки, изменении углов наклона ребер, сколиотической деформации грудного отдела позвоночника.*

Удаление легкого ведет к закономерному изменению со стороны скелета грудной клетки. В литературе имеются данные о такого рода изменениях в части западения грудной стенки, уменьшения межреберных промежутков, сколиотических деформациях позвоночника [3; 4; 21; 22]. В этих работах использовался рентгенологический метод и они носили описательный характер.

С помощью компьютерной томографии в нашей работе оказалось возможным не только описать послеоперационные изменения со стороны скелета грудной клетки, но и дать им количественную характеристику и оценить их динамику (рис. 4). На рисунке 4А хорошо заметно уплощение грудной стенки у пациента спустя 1 год после правосторонней пневмон-

эктомии. На рисунке 4Б произведено измерение угла сколиотической деформации, который составил 20°, а на рисунке 4В – 15°.

Через год после левосторонней пневмонэктомии уплощение бокового сегмента грудной стенки в среднем достигает  $16,2 \pm 2,4$  мм на уровне ThV (максимально до 47 мм). Расположение ребер становится более вертикальным (угол наклона уменьшается на 4,6°). Появляется сколиотическая деформация позвоночника (угол деформации увеличивается в среднем на 4°, а максимально – на 12°).

Через 12 мес. после пневмонэктомии справа уплощение бокового сегмента грудной стенки в среднем достигает  $27,4 \pm 4,9$  мм на уровне ThIV (максимально до 61 мм). Расположение ребер также становится более вертикальным (угол наклона уменьшается на 6,9°). Появляется сколиотическая деформация позвоночника: угол деформации увеличивается в среднем на 3,9° (максимальный –14°).

Уплощение грудной стенки достоверно больше после пневмонэктомии справа. Различий степени

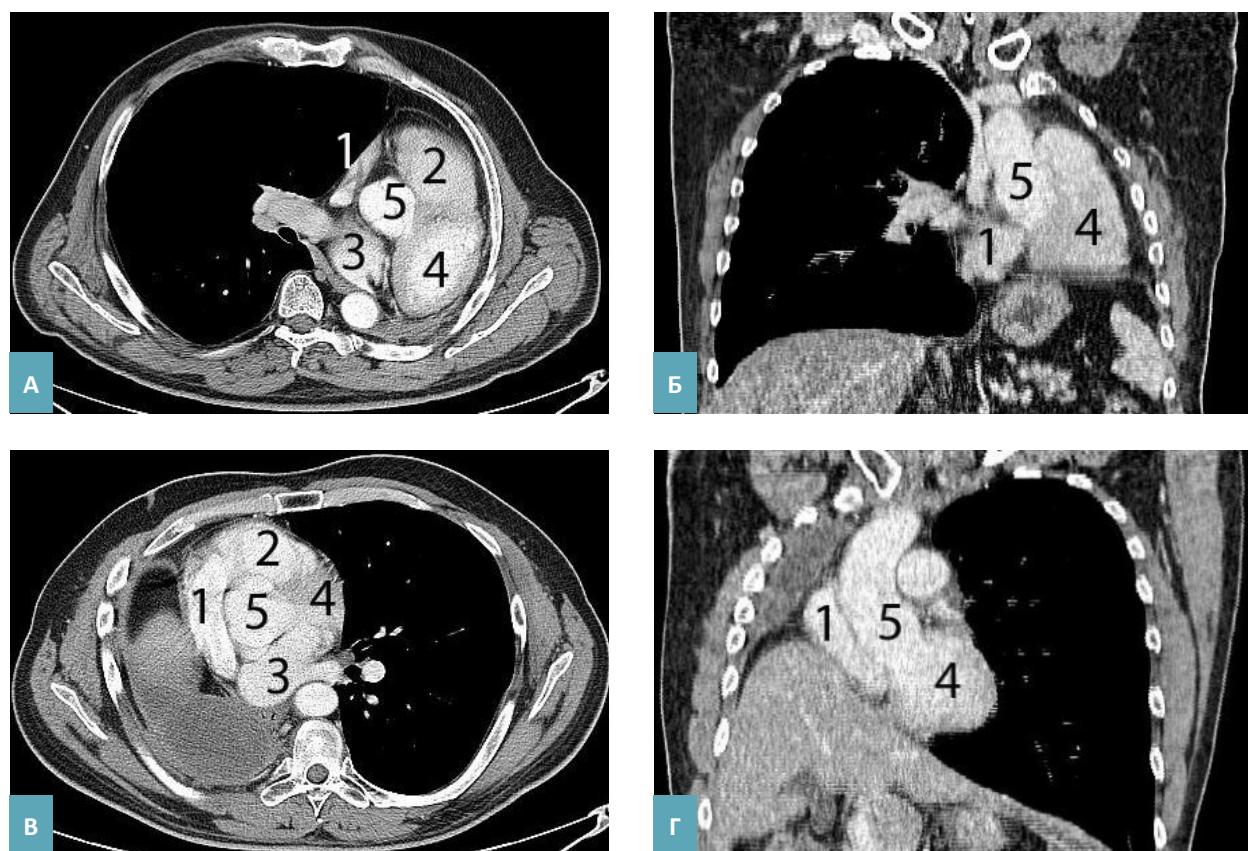


Рис. 3. КТ – граммы пациентов через 12 мес. после пневмонэктомии слева (А, Б), через 12 мес. после пневмонэктомии слева (В, Г). А, В – аксиальные сканы уровня «5-и камерного сердца». Б, Г – фронтальная проекция. 1 – правое предсердие, 2 – правый желудочек, 3 – левое предсердие, 4 – левый желудочек, 5 – аорта.

Fig. 3. Computed tomograms of patients 12 months after pneumonectomy left (A, B) and right (C, D). A, C – axial scans the level at which the “5-chamber heart” is visualized. B, D – frontal scans. 1 – right atrium, 2 – right ventricle, 3 – left atrium, 4 – left ventricle, 5 – aorta.

сколиотической деформации позвоночника и угла наклона ребер в зависимости от стороны операции не выявлено.

#### Пятая закономерность.

*Анатомические изменения оставшегося легкого выражаются в частичном уменьшении его объема в раннем послеоперационном периоде с последующим увеличением объема в отдаленные сроки и постепенным формированием преимущественно передней медиастинальной грыжи.*

После пневмонэктомии происходит изменение объема оставшегося легкого. В раннем послеоперационном периоде объем уменьшается, затем происходит его увеличение. В литературе есть данные о постпневмонэктомических изменениях со стороны неоперированного легкого. В подавляющем большинстве речь идет о том, что оставшееся легкое после пневмонэктомии увеличивается в размерах и при этом могут формироваться медиастинальные грыжи [16; 23; 24].

В нашей работе дана анатомометрическая характеристика оставшегося легкого после пневмонэктомии с расчетами объемов, показана динамика показателей в послеоперационном периоде, определены законо-

мерности формирования медиастинальных грыж.

В раннем послеоперационном периоде происходит уменьшение объема оставшегося легкого. Правое легкое (после левосторонней пневмонэктомии) уменьшается в среднем на 9,0 %, левое легкое – на 9,7 %. В дальнейшем легкое увеличивается. Через год после операции объем правого легкого в среднем увеличивается на 11,4 % (максимально до 44 %), объем левого легкого в среднем увеличивается на 12,3 % (максимально до 43 %) (рис. 5).

Увеличение объема сопровождается формированием медиастинальных грыж. Закономерность их образования предопределена топографо-анатомическими изменениями органов грудной клетки в послеоперационном периоде и зависит от стороны операции. Медиастинальные грыжи после пневмонэктомии формируются в раннем послеоперационном периоде и увеличиваются в течение года после операции. Через 10 дней после левосторонней пневмонэктомии передние и задние медиастинальные грыжи визуализируются у 80,8 % пациентов. Через год после операции слева передние грыжи наблюдались у 91,7 % пациентов, их средний размер составил  $57,3 \pm 5,2$  мм на уровне ThV–VI. Задние медиастиналь-



Рис. 4. Фронтальные КТ-граммы пациентов через 12 мес. после пневмонэктомии справа (А, Б) и слева (В). 1-левое легкое, 2- правое легкое, 3-постпневмонэктомическая полость, 4-печень, 5-селезенка.

Fig. 4. Frontal computed tomograms of patients 12 months after pneumonectomy right (B) and left (C). 1 – left lung, 2 – right lung, 3 – postpneumonectomy cavity, 4 – liver, 5 – spleen.

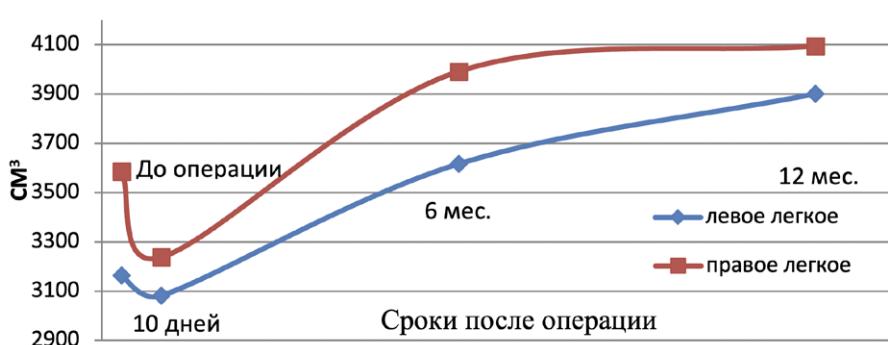


Рис. 5. Динамика изменений объема «оставшегося» легкого.

Fig. 5. Dynamics of changes in the volume of the preserved lung.

ные грыжи через 12 мес. после левосторонней пневмонэктомии встречались у 80,5 % пациентов, средний размер составил  $34,9 \pm 5,2$  мм на уровне ThVIII. После правосторонней пневмонэктомии в раннем послеоперационном периоде передние медиастинальные грыжи встречались у 70,3 % пациентов, через год – у 88,2 %, средний размер составил  $41,0 \pm 7,6$  мм на уровне Th V. Средние поперечные размеры передних медиастинальных грыж через 12 мес. после левосторонних и правосторонних пневмонэктомиях достоверно не отличались ( $p = 0,950$ ). Задние медиастинальные грыжи после операции справа встречались у 20,0 % пациентов, наибольший размер определялся на уровне ThIX и в среднем он составил  $12,7 \pm 5,8$  мм. На рисунке 6 представлены 3D модели «оставшихся» легких пациентов через год после пневмонэктомий.

#### Шестая закономерность

*Операция пневмонэктомия сопровождается поднятием купола диафрагмы на стороне операции на высоту 1–5 ребер и соответствующими закономерными топографо-анатомическими изменениями в брюшной полости (преимущественно органов верхнего этажа) и забрюшинном пространстве.*

Подъем купола диафрагмы после удаления легкого является одним из механизмов компенсации. В литературе имеются сведения о степени её элевации, так как она достаточно хорошо визуализируется при рентгенографии грудной клетки [22].

Используя метод компьютерной томографии, нам удалось не только представить достоверную количественную характеристику степени элевации купола диафрагмы и динамику в послеоперационном периоде, но и дать описание изменений её формы.

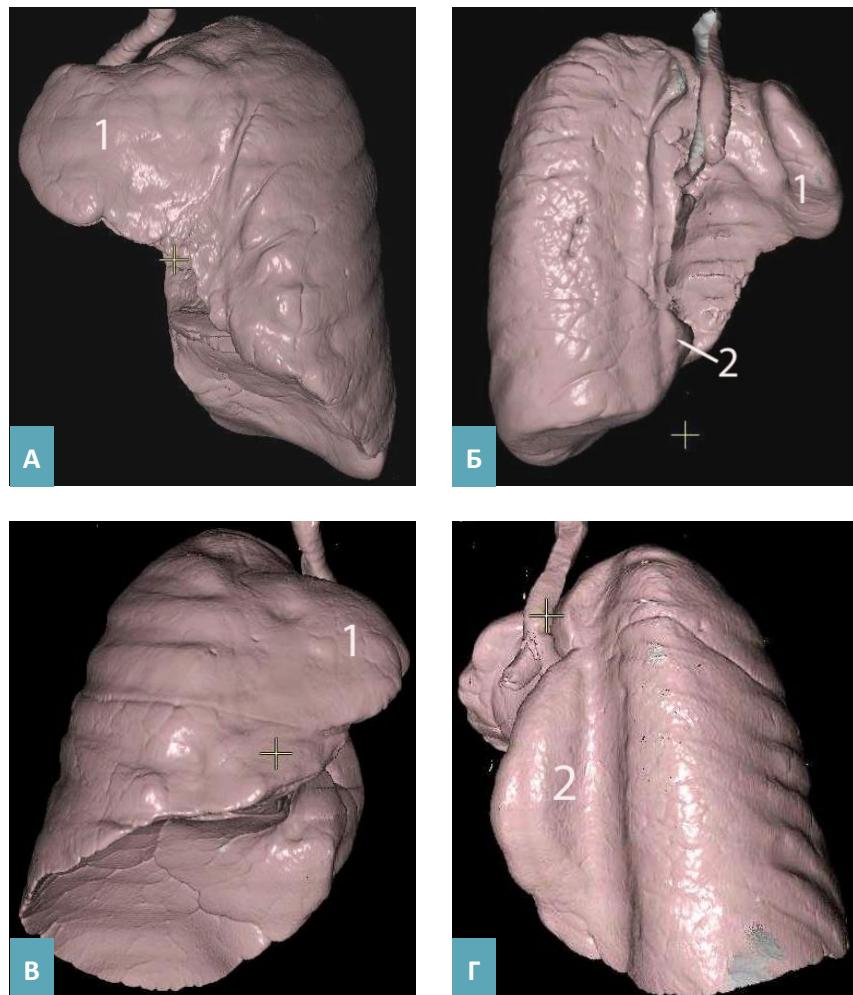


Рис. 6. 3D-модели «оставшихся» легких пациентов через 12 мес. после пневмонэктомии справа (А, Б), пневмонэктомии слева (В, Г). Вид спереди (А, В). Вид сзади (Б, Г). 1 – передняя медиастинальная грыжа, 2 – задняя медиастинальная грыжа.

Fig. 5. 3D model «remaining» lung 12 months after pneumonectomy right (A, B) and left (C, D). Front view (A, C). Back view (B, D). 1 – anterior mediastinal hernia, 2 – posterior mediastinal hernia.

Анализ показал, что через год после левосторонней пневмонэктомии купол диафрагмы перемещался краинально в среднем на высоту двух ребер, максимальный подъем составил 4 ребра. С повышением купола диафрагмы меняется его форма. Слева, до операции, в сагittalной проекции купол диафрагмы расположен кпереди, в прямой проекции его форма правильная, ближе к округлой. После вмешательства купол смещается книзу и кзади. Он становится более узким и вытянутым.

Правый купол диафрагмы через год после право-сторонней операции поднимается вверх в среднем на высоту трех ребер. Минимально купол поднимался на высоту одного, а максимально – пяти ребер. После правосторонней пневмонэктомии степень элевации купола диафрагмы больше, чем после операции слева.

Подъем купола диафрагмы после удаления легкого является первичным звеном в цепи возникновения

топографо-анатомических изменений со стороны органов живота. Ранее, с помощью рентгенологических методов, проводились исследования, касающиеся изменений со стороны желудка и ободочной кишки [3; 25; 26]. Также имеются публикации, прямо указывающие на изменение топографии со стороны желудка, печени, селезенки [27; 28]. Работы носили описательный характер или являлись публикациями из разряда «случаев из практики».

С помощью компьютерной томографии нам впервые удалось представить характер топографо-анатомических изменений со стороны печени, почек, поджелудочной железы, селезенки, оценить эти изменения количественно и в динамике.

Анализ полученных данных показал, что после пневмонэктомии возникают топографо-анатомические изменения со стороны печени, селезенки, почек и поджелудочной железы, которые

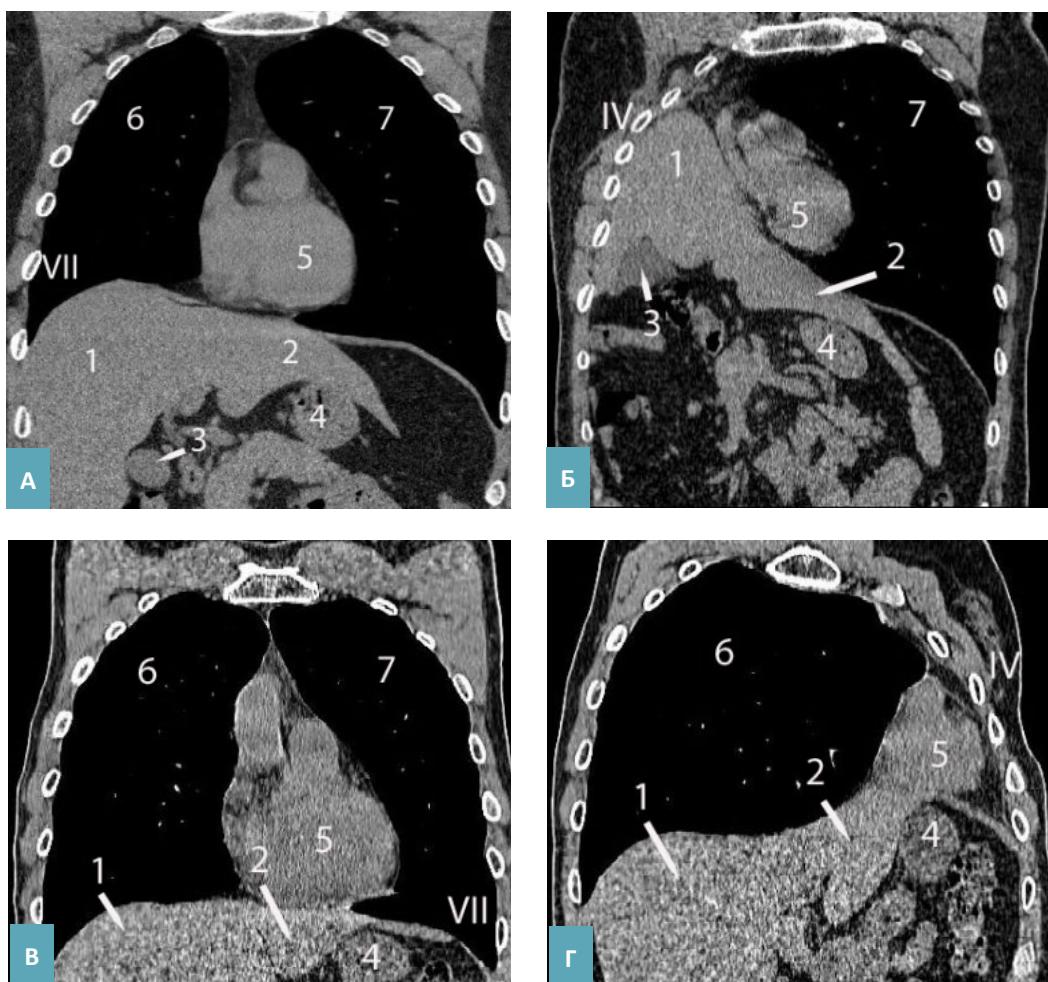


Рис. 7. Фронтальные томограммы пациентов через 12 мес. до и после пневмонэктомии справа (А, Б) и слева (В, Г). 1 – правая доля печени, 2 – левая доля печени, 3 – дно желчного пузыря, 4 – желудок, 5 – правый желудочек, 6 – правое легкое, 7 – левое легкое.

Fig. 7. Frontal computed tomograms of patients before and 12 months after pneumonectomy right (A, B) and left (C, D). 1 – right lobe of the liver, 2 – left lobe of the liver, 3 – bottom of the gallbladder, 4 – stomach, 5 – right ventricle, 6 – right lung, 7 – left lung.

заключаются в смещении органов или их отделов крациальному, а также они подвержены латеральным и дорзальным смещениям в аксиальной плоскости.

Имеются четкие различия правосторонних и левосторонних изменений в брюшной полости и забрюшинном пространстве, соответствующих правосторонней или левосторонней пневмонэктомии, вызывающей смещения положения правого или левого куполов диафрагмы.

После левосторонней пневмонэктомии вверх перемещаются левая доля печени, селезенка, почка, хвост поджелудочной железы. Краиальные смещения левой доли печени и хвоста поджелудочной железы влекут за собой смещение влево всего органа. Левая доля печени перемещается вверх, в среднем на высоту тела одного грудного позвонка. Селезенка перемещается крациальному на 1–2 позвонка и дорзально. Хвост поджелудочной железы может перемещаться вверх на высоту до 2 позвонков, при этом железа

смещается влево. Левая почка смещается вверх на высоту одного позвонка.

После правосторонней пневмонэктомии наибольшему перемещению вверх подвержена правая доля печени, в раннем послеоперационном периоде она перемещается вверх на высоту 1–3 тел позвонков, а через 12 мес.– на высоту до 5 тел позвонков. Печень – орган, принимающий ведущее значение в механизме компенсации после удаления правого легкого, он препятствует чрезмерному смещению органов средостения. Дно желчного пузыря перемещается вверх в раннем послеоперационном периоде в среднем на высоту одного позвонка, а через 12 мес.– на высоту 3 позвонков, а также вправо и кзади. Головка поджелудочной железы перемещается вверх на высоту до одного позвонка, при этом смещается влево. Правая почка перемещается крациальному на высоту 1–2 грудных позвонков. На рисунке 7 представлены изменения органов живота через год после удаления

**Таблица 2. Анатомометрические характеристики постпневмонэктомической полости после пневмонэктомии, мм**

**Table 2. Anatomometric characteristics of the post-pneumonectomy cavity after pneumonectomy, mm**

Сроки после операции / Time after surgery	Анатомометрические характеристики ППЭП / Anatomometric characteristics of PPEC		
	Поперечный размер* / Transverse size*	Передне-задний размер* / Front-rear size*	Высота / Height
Пневмонэктомия справа / Pneumonectomy on the right			
До операции / Before surgery	125,8 ± 1,7	183,2 ± 3,1	279,8 ± 6,0
10–12 дней / 10-12 days	112,4 ± 2,4	170,4 ± 3,6	240,9 ± 5,5
6 мес. / 6 mon.	94,4 ± 3,2	153,6 ± 5,0	184,7 ± 7,6
12 мес. / 12 mon.	91,7 ± 4,8	146,3 ± 6,5	171,5 ± 12,8
Δ <sub>1</sub>	–13,4	–12,8	–38,9
Δ <sub>2</sub>	–34,1	–36,9	–108,3
Пневмонэктомия слева / Pneumonectomy on the left			
До операции / Before the surgery	118,0 ± 3,5	179,3 ± 3,5	265,1 ± 6,1
10–12 дней / 10-12 days	103,2 ± 1,9	156,8 ± 4,6	220,9 ± 5,3
6 мес. / 6 mon.	84,3 ± 3,3	120,3 ± 5,5	181,4 ± 5,3
12 мес. / 12 mon.	77,3 ± 2,5	111,2 ± 6,6	164,5 ± 7,8
Δ <sub>1</sub>	–14,8	–22,5	–44,2
Δ <sub>2</sub>	–40,7	–68,1	–100,6

Примечание: Δ<sub>1</sub> – разница между дооперационными показателями и показателями через 10–12 дней после вмешательства. Δ<sub>2</sub> – разница между дооперационными показателями и показателями через 12 мес. после вмешательства. \* – определение передне-задних и поперечных размеров полости определялись на уровне бифуркации трахеи.

Note: Δ<sub>1</sub> is the difference between preoperative indicators and indicators 10–12 days after the intervention. Δ<sub>2</sub> is the difference between preoperative indicators and indicators 12 months after the intervention. \* – determination of antero-posterior and transverse dimensions of the cavity were determined at the level of tracheal bifurcation.

правого и левого легких. На томограммах видно, что после пневмонэктомии диафрагма поднимается на высоту боковых отрезков 3 ребер, что влечет за собой изменения топографии органов брюшной полости.

#### Седьмая закономерность

*Среди анатомических факторов, определяющих изменение формы и объема постпневмонэктомической полости, ведущее значение имеет смещение средостения, индивидуальная выраженность которого находится в зависимости от интенсивности накопления внутриплевральной жидкости.*

Постпневмонэктомическая полость – это динамически меняющееся анатомическое образование, участвующее в механизмах компенсации изменений после удаления легкого. Результаты, полученные в нашей работе в целом согласуются с данными литературы в части того, что полость накапливает экссудат в раннем послеоперационном периоде на фоне уменьшения содержания в ней воздуха, с последующим уменьшением её объема и резорбцией содержимого [16; 23; 29].

С помощью компьютерной томографии в нашем исследовании дана количественная характеристика анатомометрических изменений со стороны постпневмонэктомической полости и их динамика в послеоперационном периоде. В работе имелись единичные наблюдения, когда объем постпневмонэктомической полости не уменьшался – это являлось фактором, препятствующим смещению средостения. Удалось показать, что скорость резорбции не зависит от индивидуальных особенностей пациентов, а коррелирует с клиническими факторами: стадией патологического процесса, видом послеоперационного лечения.

Редукция полости происходит в большей степени за счет уменьшения её высоты. В таблице 2 представлены анатомометрические характеристики постпневмонэктомической полости в различные сроки послеоперационного периода.

Уменьшение полости – это длительный процесс, хотя через 12 мес. после операции ни у одного пациента нашего исследования не наблюдалось её полной облитерации.

Анализ изменений объемов постпневмонэктомической полости показал, что в раннем послеоперационном периоде её объем уменьшался в сравнении с дооперационным в среднем в 1,80 раза: справа с  $3351,5 \pm 150,0 \text{ см}^3$  до  $2112,1 \pm 152,6 \text{ см}^3$ , слева – с  $2674,3 \pm 125,2 \text{ см}^3$  до  $1460,1 \pm 84,1 \text{ см}^3$ . Через 12 мес. объем полости в сравнении с объемом полости в раннем послеоперационном периоде уменьшался в среднем в 3,68 раза: справа до  $714,3 \pm 100,7 \text{ см}^3$ , слева до  $401,5 \pm 42,5 \text{ см}^3$ . Изменение формы заключалось

в уплощении полости, уменьшении глубины синусов. Плотность экссудата в течение года не менялась.

#### Восьмая закономерность

*Общая динамика изменений после пневмонэктомии состоит в их непосредственном возникновении в раннем послеоперационном периоде, постепенном прогрессировании в течение года и последующей стабилизации.*

Постпневмонэктомические механизмы компенсации динамичны. Они возникают уже в раннем послеоперационном периоде и нарастают в течение года после вмешательства. Данные литературы, описывающие постпневмонэктомические изменения так или иначе затрагивают вопрос их динамики. Однако нередко эти данные носят противоречивый характер, например, это касается естественной истории развития постпневмонэктомической полости [16; 18; 23; 29].

Компьютерно-томографические исследования, выполненные пациентам в течение года после операции позволили нам оценить динамику всех топографо-анатомических изменений после удаления легкого.

Анализ показал, что основные топографо-анатомические изменения после удаления легкого фиксируются уже в раннем послеоперационном периоде, но на этом этапе изменения не столь выражены. Смещение средостения в среднем составляет 32,1 мм после левосторонней пневмонэктомии и 10,2 мм после операции справа, уплощение грудной стенки 9,5 мм и 11,6 мм соответственно. Купол диафрагмы поднимается в среднем на одно ребро. Оставшееся легкое независимо от стороны операции в раннем послеоперационном периоде уменьшается в объеме.

Статистический анализ показывает, что степень выраженности постпневмонэктомических изменений в первые 6 мес. значительно увеличиваются. Во втором полугодии происходит дальнейшее нарастание изменений, но их темп развития становится менее выраженным.

Через 12 мес. после левосторонней пневмонэктомии смещение средостения достигает 61,0 мм, после правосторонней – 33,6 мм. Увеличивается деформация грудной стенки. Её уплощение достигает 16,2 мм после операции слева и 27,4 мм после удаления правого легкого. Купол диафрагмы поднимается в первом случае в среднем на два ребра, во втором – на три ребра. Увеличиваются объемы «оставшихся» легких: правое легкое увеличивается в среднем на 11,4 %, левое – на 12,3 %. Отсутствие методичных контрольных исследований на более поздних сроках не позволяют нам однозначно утверждать о дальнейшем развитии постпневмонэктомических изменений. Мы предполагаем, что динамика изменений будет протекать синхронно с редукцией постпневмонэктомической полости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные закономерности описывают комплекс топографо-анатомических изменений, закономерно возникающих после пневмонэктомии в грудной полости и полости живота: смещение органов в сторону операции, деформация скелета груди, подъем купола диафрагмы, увеличение объема «здорового» легкого, редукция постпневмонэктомической

полости. Полученные данные имеют как фундаментальное, так и клиническое значение. Их необходимо учитывать при выполнении оперативных вмешательств или инвазивных методов исследования, они могут служить базой для клинико-функциональных исследований абдоминальных органов в послеоперационном периоде, их также необходимо использовать при разработке послеоперационных методов диагностики и лечения.

## Список источников

1. Киевский Ф. Р. К учению о резекции легкого. М.: Медгиз, 1956, 220 с.
2. Кевеш Е. Л. Рентгенологические наблюдения после операции удаления легкого. Хирургия. 1950;(8):55–59.
3. Абарбанель Е. Э. Рентгенологические наблюдения после радикальных операций на легких. М.: Медгиз, 1962, 212 с.
4. Линденбратен Д. С., Калиниченко А. А. Рентгенологические наблюдения над больным после операции удаления легкого. Хирургия. 1950;(8):59–67.
5. Портнов Л. М., Петрова Г. А., Нефедова В. О. Компьютерная томография и легочная патология. Вестник рентгенологии и радиологии. 1995;(5):5–12.
6. Chasen MH, McCarthy MJ, Gilliland JD, Floyd JL. Concepts in computed tomography of the thorax. Radiographics. 1986 Sep;6(5):793–832. <https://doi.org/10.1148/radiographics.6.5.3317551>
7. Харченко В. П., Котляров П. М., Гуревич Л. А., Петрушевский А. Г. Компьютерная томография органов грудной клетки после хирургических вмешательств на легких. Вестник рентгенологии и радиологии. 2000;(4):17–19.
8. Васюков М. Н., Каган И. И. Топографо-анатомические и функциональные изменения органов грудной полости после хирургического лечения заболеваний легких. Пульмонология. 2017;27(1):71–79. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-71-79>
9. Васюков М. Н. Положение купола диафрагмы и его форма после операций на легких. Морфологические ведомости. 2019;27(2):8–12. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).02.8-12](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).02.8-12)
10. Васюков М. Н., Каган И. И., Третьяков А. А., Черкасова Э. А., Яковлева В. В. Методика эхокардиографии на основе изменений топографии сердца у пациентов после пневмонэктомии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(6):510–516. <https://doi.org/10.17116/kardio202013061510>
11. Васюков М. Н., Каган И. И., Третьяков А. А. Анатомо-метрическая характеристика и динамика изменений плевральной полости после пневмонэктомии. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2021;(5):32–41. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202105132>
12. Васюков М. Н., Каган И. И., Третьяков А. А. Топографо-анатомическая и морфометрическая характеристика оставшегося легкого после пневмонэктомии. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б. В. Петровского. 2021;9(1):14–22. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-14-22>
13. Кевеш Е. Л. Отдаленные изменения органов грудной клетки после операции удаления легкого. Хирургия. 1953;(10):14–19.
14. Chae EJ, Seo JB, Kim SY, Do KH, Heo JN, Lee JS, et al. Radiographic and CT findings of thoracic complications after pneumonectomy. Radiographics. 2006 Oct;26(5):1449–1468. <https://doi.org/10.1148/rg.265055156>
15. Bazwinsky-Wutschke I, Paulsen F, Stövesandt D, Holzhausen HJ, Heine HJ, Peschke E. Anatomical changes after pneumonectomy. Ann Anat. 2011 Mar;193(2):168–172. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2011.01.002>
16. Biondetti PR, Fiore D, Sartori F, Colognato A, Ravasini R, Romani S. Evaluation of post-pneumonectomy space by computed tomography. J Comput Assist Tomogr. 1982 Apr;6(2):238–242. <https://doi.org/10.1097/00004728-198204000-00002>
17. Ghotkar SV, Aerra V, Mediratta N. Cardiac surgery in patients with previous pneumonectomy. J Cardiothorac Surg. 2008 Mar 1;3:11. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-3-11>
18. Christiansen KH, Morgan SW, Karich AF, Takaro T. Pleural space following pneumonectomy. Ann Thorac Surg. 1965 May;1:298–304. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)66757-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)66757-4)
19. Abbas AE, Liu P, Lee RW. Acquired post-pneumonectomy dextrocardia. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2004 Mar;3(1):25–27. [https://doi.org/10.1016/s1569-9293\(03\)00146-4](https://doi.org/10.1016/s1569-9293(03)00146-4)
20. Smulders SA, Holverda S, Vonk-Noordegraaf A, van den Bosch HCM, Post JC, Marcus JT, et al. Cardiac function and position more than 5 years after pneumonectomy. Ann Thorac Surg. 2007 Jun;83(6):1986–1992. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.01.036>
21. Орел С. Г. О клинике отдаленного периода после пневмонэктомии. Вестник хирургии им. Грекова. 1957;(9):48–54.
22. Бартусевичене А.С. Оперированное легкое. М.: Медицина, 1989, 240 с.
23. Laissy JP, Rebibo G, Iba-Zizen MT, Cabanis EA, Benozio M. MR appearance of the normal chest after pneumonectomy. J Comput Assist Tomogr. 1989 Apr;13(2):248–252. <https://doi.org/10.1097/00004728-198903000-00011>

24. Багиров М. А., Красникова Е. В., Эргешова А. Э., Ловачева О. В., Карпина Н. Л., Пенаги Р. А. Пластика переднего средостения во время пневмонэктомии как профилактика и лечение медиастинальных грыж у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(11):36–40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-36-40>

25. Кевеш Е. Л., Кутушев Ф. Х. Клинико-рентгенологические данные о состоянии пищеварительного тракта после удаления легкого. Хирургия. 1954;(8):15–20.

26. Демидкин П. Н., Скрипниченко Д. Ф. Клинико-рентгенологические наблюдения за состоянием пищевода, желудка и толстого кишечника до и после радикальных легочных операций. Вестник рентгенологии и радиологии. 1957;32(4):56–61.

27. Farber BA, Lim IIP, Murphy JM, Price AP, Abramson SJ, La Quaglia MP. Gastric Volvulus Following Left Pneumonectomy in an Adolescent Patient. J Pediatr Surg Case Rep. 2015 Oct 1;3(10):447–450. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2015.08.014>

28. Acharya MN, George RS, Loubani M. A rare case of occult splenic rupture after left pneumonectomy. J Surg Case Rep. 2016 May 17;2016(5):rjw091. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjw091>

29. Suarez J, Clagett T, Brown AL. The postpneumonectomy space: factors influencing its obliteration. J Thorac Cardiovasc Surg. 1969 Apr;57(4):539–542. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(19\)42706-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(19)42706-2)

#### References

1. Kievsky FR. To the doctrine of lung resection. Moscow: Medgiz, 1956, 220 p. (In Russ).
2. Kevesh EL. X-ray observations after lung removal surgery. Surgery. 1950;(8):55–59. (In Russ).
3. Abarbanel EE. X-ray observations after radical lung surgery. Moscow: Medgiz, 1962, 212 p. (In Russ).
4. Lindenbraten DS, Kalinichenko AA. Radiological observations of a patient after lung removal surgery. Surgery. 1950;(8):59–67. (In Russ).
5. Portnov LM, Petrova GA, Nefedova VO. Computed tomography and pulmonary pathology. Bulletin of Radiology and Radiology. 1995;(5):5–12. (In Russ).
6. Chasen MH, McCarthy MJ, Gilliland JD, Floyd JL. Concepts in computed tomography of the thorax. Radiographics. 1986 Sep;6(5):793–832. <https://doi.org/10.1148/radiographics.6.5.3317551>
7. Kharichenko VP, Kotlyarov PM, Gurevich LA, Petrushevskii AG. Thoracic computed tomography after surgical interventions on the lung. Bulletin of Radiology and Radiology. 2000;(4):17–19. (In Russ).
8. Vasyukov MN, Kagan II. Topographic, anatomical and functional post-surgery chest abnormalities. Pulmonologiya. 2017;27(1):71–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-71-79>
9. Vasyukov MN. The standing and the form of the dome of the diaphragm after lungs surgeries. Morphological Newsletter. 2019;27(2):8–12. (In Russ). [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).02.8-12](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).02.8-12)
10. Vasyukov MN, Kagan II, Tretyakov AA, Cherkasova EA, Yakovleva VV. Echocardiography based on cardiac topographic changes in patients after previous pneumonectomy. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2020;13(6):510–516. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202013061510>
11. Vasyukov MN, Kagan II, Tretyakov AA. Anatomometric characteristics and pleural cavity changes after pneumonectomy. Khirurgiya. N. I. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2021;(5):32–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202105132>
12. Vasyukov MN, Kagan II, Tretyakov AA. Topographic-anatomical and morphometric characteristics of the remaining lung after pneumonectomy. Clinical and Experimental Surgery. Journal named after Academician B. V. Petrovsky. 2021;9(1):14–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-14-22>
13. Kevesh EL. Long-term changes in the chest organs after lung removal surgery. Khirurgiya. 1953;(10):14–19. (In Russ).
14. Chae EJ, Seo JB, Kim SY, Do KH, Heo JN, Lee JS, et al. Radiographic and CT findings of thoracic complications after pneumonectomy. Radiographics. 2006 Oct;26(5):1449–1468. <https://doi.org/10.1148/rg.265055156>
15. Bazwinsky-Wutschke I, Paulsen F, Stövesandt D, Holzhausen HJ, Heine HJ, Peschke E. Anatomical changes after pneumonectomy. Ann Anat. 2011 Mar;193(2):168–172. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2011.01.002>
16. Biondetti PR, Fiore D, Sartori F, Colognato A, Ravasini R, Romani S. Evaluation of post-pneumonectomy space by computed tomography. J Comput Assist Tomogr. 1982 Apr;6(2):238–242. <https://doi.org/10.1097/00004728-198204000-00002>
17. Ghotkar SV, Aerra V, Mediratta N. Cardiac surgery in patients with previous pneumonectomy. J Cardiothorac Surg. 2008 Mar 1;3:11. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-3-11>
18. Christiansen KH, Morgan SW, Karich AF, Takaro T. Pleural space following pneumonectomy. Ann Thorac Surg. 1965 May;1:298–304. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)66757-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)66757-4)
19. Abbas AE, Liu P, Lee RW. Acquired post-pneumonectomy dextrocardia. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2004 Mar;3(1):25–27. [https://doi.org/10.1016/s1569-9293\(03\)00146-4](https://doi.org/10.1016/s1569-9293(03)00146-4)
20. Smulders SA, Holverda S, Vonk-Noordegraaf A, van den Bosch HCM, Post JC, Marcus JT, et al. Cardiac function and position more than 5 years after pneumonectomy. Ann Thorac Surg. 2007 Jun;83(6):1986–1992. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.01.036>
21. Orel S. G. About the clinic of the remote period after pneumonectomy. Bulletin of Surgery named after Grekov. 1957;(9):48–54. (In Russ).

22. Bartusevichene A.S. Operated lung. Moscow: Medicine, 1989, 240 p. (In Russ).
23. Laissy JP, Rebibo G, Iba-Zizen MT, Cabanis EA, Benozio M. MR appearance of the normal chest after pneumonectomy. *J Comput Assist Tomogr.* 1989 Apr;13(2):248–252. <https://doi.org/10.1097/00004728-198903000-00011>
24. Bagirov MA, Krasnikova EV, Ergeshova AE, Lovacheva OV, Karpina NL, Penagi RV. Anterior mediastinal plastics during pneumonectomy as prevention and treatment of a mediastinal hernia in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2017;95(11):36–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-36-40>
25. Kevesh EL, Kutushev FKh. Kliniko-rentgenologicheskie dannye o sostoyanii pishchevaritel'nogo trakta posle udaleniya legkogo. *Khirurgiya.* 1954;(8):15–20. (In Russ.).
26. Demidkin PN, Skripnichenko DF. Clinical and roentgenologic observations on the condition of the esophagus, stomach, and colon before and after radical surgery of the lungs. *Vestn Rentgenol Radiol.* 1957;32(4):56–61. (In Russ.).
27. Farber BA, Lim IIP, Murphy JM, Price AP, Abramson SJ, La Quaglia MP. Gastric Volvulus Following Left Pneumonectomy in an Adolescent Patient. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2015 Oct 1;3(10):447–450. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2015.08.014>
28. Acharya MN, George RS, Loubani M. A rare case of occult splenic rupture after left pneumonectomy. *J Surg Case Rep.* 2016 May 17;2016(5):rjw091. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjw091>
29. Suarez J, Clagett T, Brown AL. The postpneumonectomy space: factors influencing its obliteration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969 Apr;57(4):539–542. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(19\)42706-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(19)42706-2)

#### Информация об авторах:

Каган Илья Иосифович – д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии им. С. С. Михайлова, ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7723-7300>, SPIN: 5756-7732, AuthorID: 119127, Scopus Author ID: 7101823027

Васюков Михаил Николаевич ✉ – к.м.н., врач торакального хирургического отделения, ГБУЗ «Оренбургский областной онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-0472>, SPIN: 3285-2140, AuthorID: 933340, ResearcherID: W-2727-2017, Scopus Author ID: 57201763688

Третьяков Анатолий Андреевич – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой хирургии института профессионального образования, ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4022-2252>, SPIN: 2794-1337, AuthorID: 172311

#### Information about authors:

Ilya I. Kagan – Dr. Sci. (Med.), professor, Meritorious Science Worker RF, professor of S. S. Mihailov's Department of operative surgery and clinical anatomy, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7723-7300>, SPIN: 5756-7732, AuthorID: 119127, Scopus Author ID: 7101823027

Michail N. Vasyukov ✉ – Cand. Sci. (Med.), surgeon of the Department of the Thoracic surgery of the Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-0472>, SPIN: 3285-2140, AuthorID: 933340, ResearcherID: W-2727-2017, Scopus Author ID: 57201763688

Anatoliy A. Tretyakov – Dr. Sci. (Med.), professor, Meritorious doctor in RF, chef of the Department of Surgery, Institute of Professional Education, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4022-2252>, SPIN: 2794-1337, AuthorID: 172311

#### Вклад авторов:

Васюков М. Н. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, концепция и дизайн исследования, написание текста;

Каган И. И. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;

Третьяков А. А. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

#### Authors contribution:

Vasyukov M. N. – material collection and processing, statistical processing, research concept and design, text writing;

Kagan I. I. – research concept and design, text writing, editing;

Tretyakov A. A. – research concept and design, editing.



## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-2>

# СОСТОЯНИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ ПОСЛЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Л. Ю. Владимирова, Е. М. Франциянц, Н. А. Абрамова, К. А. Новоселова, В. С. Мягкова, О. В. Кательницкая<sup>✉</sup>, А. Э. Сторожакова, И. Л. Попова, С. Н. Кабанов, Н. М. Тихановская, Е. А. Калабанова, Л. А. Рядинская, А. А. Льянова, М. А. Теплякова, В. Р. Захарченко, Н. К. Гуськова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>✉</sup>katelnickaya@yandex.ru

## Резюме

**Цель исследования.** Изучить показатели свертывающей системы крови больных раком молочной железы (РМЖ), перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

**Материалы и методы.** 50 больных РМЖ были разделены: основная группа 30 пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию, контрольная группа 1–20 больных без подтвержденной инфекции COVID-19, контрольная группа 2–20 женщин без онкологии с COVID-19 в анамнезе. Онкологические больные получали курсы химиотерапии сообразно стадии процесса. Изучались: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, растворимые фибринномономерные комплексы (РФМК), тромбиновое время (ТВ), антитромбин III, Д-димер и плазминоген, продукты деградации фибринна. Кровь на исследование брали через 4–6 недель после перенесенной инфекции и получения двух отрицательных ПЦР тестов COVID-19.

**Результаты.** У больных основной группы после лечения получены различия показателей МНО в группе с бессимптомным течением ( $Me = 1,24$ ) и группе с легким течением ( $Me = 0,97$ )  $U = 10$ ;  $Z = 2,766$ ;  $p = 0,0057$ , в группе бессимптомного течения ( $Me = 1,24$ ) и группе со средне-тяжелым течением ( $Me = 0,98$ )  $U = 26,5$ ;  $Z = 2,199$ ;  $p = 0,027$ , а так же в показателях ТВ в группе бессимптомного течения ( $Me = 14,5$ ) и группе со средне-тяжелым течением ( $Me = 16,5$ )  $U = 18,5$ ;  $Z = -2,725$ ;  $p = 0,0064$ . При сравнении групп больных, перенесших COVID-19 до ( $Me = 0,83$ ) и после лечения ( $Me = 0,4$ ) получены различия в показателе Д-димера у больных со средне-тяжелым течением  $U = 6,5$ ;  $Z = -2,2861$ ;  $p = 0,022$  в сторону уменьшения последнего после ХТ. Получены различия показателей АЧТВ в основной группе ( $Me = 30,65$ ) и контрольной группе 1 ( $Me = 27,85$ )  $U = 119$ ;  $Z = 3,574$ ;  $p = 0,00035$ , показателей антитромбина в основной группе ( $Me = 94$ ) и контрольной группе 1 ( $Me = 106$ )  $U = 112$ ;  $Z = 3,713$ ;  $p = 0,00021$ , показателей РФМК в основной группе ( $Me = 17$ ) и контрольной группе 1 ( $Me = 8$ )  $U = 180,5$ ;  $Z = 2,356$ ;  $p = 0,018$ .

**Заключение.** Определение уровня плазминогена может стать независимым фактором выявления тромботического риска у онкологических больных, переболевших COVID-19. Целесообразно при наличии перенесенной инфекции COVID-19 в анамнезе больного злокачественными новообразованиями учитывать ее как дополнительный фактор риска венозных тромбоэмбологических осложнений для данных пациентов.

## Ключевые слова:

рак молочной железы, инфекция COVID-19, показатели свертывающей системы крови

## Для корреспонденции:

Кательницкая Оксана Васильевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: katelnickaya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7777-9943>, SPIN: 6459-0334, AuthorID: 834607, ResearcherID: G-9110-2019, Scopus Author ID: 57215595950

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Для цитирования:

Владимирова Л. Ю., Франциянц Е. М., Абрамова Н. А., Новоселова К. А., Мягкова В. С., Кательницкая О. В., Сторожакова А. Э., Попова И. Л., Кабанов С. Н., Тихановская Н. М., Калабанова Е. А., Рядинская Л. А., Льянова А. А., Теплякова М. А., Захарченко В. Р., Гуськова Н. К. Состояние свертывающей системы крови у больных раком молочной железы, перенесших коронавирусную инфекцию после противоопухолевого лекарственного лечения. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3):25–38. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-2>

Статья поступила в редакцию 30.11.2021; одобрена после рецензирования 28.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Владимирова Л. Ю., Франциянц Е. М., Абрамова Н. А., Новоселова К. А., Мягкова В. С., Кательницкая О. В., Сторожакова А. Э., Попова И. Л., Кабанов С. Н., Тихановская Н. М., Калабанова Е. А., Рядинская Л. А., Льянова А. А., Теплякова М. А., Захарченко В. Р., Гуськова Н. К., 2022.

## BLOOD COAGULATION SYSTEM STATE IN BREAST CANCER PATIENTS THAT RECOVERED FROM CORONAVIRAL INFECTION AFTER UNDERGOING ANTITUMOR MEDICAL TREATMENT

L. Yu. Vladimirova, E. M. Frantsiyants, N. A. Abramova, K. A. Novoselova, V. S. Myagkova, O. V. Katelnitskaya<sup>✉</sup>, A. E. Storozhakova, I. L. Popova, S. N. Kabanov, N. M. Tikhonovskaya, E. A. Kalabanova, L. A. Ryadinskaya, A. A. Lyanova, M. A. Teplyakova, V. R. Zakharchenko, N. K. Guskova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
✉ katelnickaya@yandex.ru

### Abstract

**Purpose of the study.** An analysis of parameters of the blood coagulation system in breast cancer patients after coronavirus disease.

**Materials and methods.** 50 breast cancer patients were divided into groups: the main group included 30 patients after coronavirus disease, the control group 1–20 patients without confirmed COVID-19, and control group 2–20 non-cancer women after coronavirus disease. All cancer patients received appropriate chemotherapy. The following parameters were studied: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), prothrombin index (PTI), fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes (SFMCs), thrombin time (TT), antithrombin III, D-dimer and plasminogen, fibrin degradation products. Blood tests were performed 4–6 weeks after the infection and two negative PCR test results for COVID-19.

**Results.** Patients of the main group demonstrated differences in INR values after treatment in the subgroups with asymptomatic disease ( $Me = 1.24$ ) and with mild symptoms ( $Me = 0.97$ )  $U = 10$ ;  $Z = 2.766$ ;  $p = 0.0057$ , in subgroups with asymptomatic disease ( $Me = 1.24$ ) and with moderate to severe symptoms ( $Me = 0.98$ )  $U = 26.5$ ;  $Z = 2.199$ ;  $p = 0.027$ , and in TT values in subgroups with asymptomatic disease ( $Me = 14.5$ ) and with moderate to severe symptoms ( $Me = 16.5$ )  $U = 18.5$ ;  $Z = -2.725$ ;  $p = 0.0064$ . The comparison of the parameters in patients after COVID-19 before ( $Me = 0.83$ ) and after treatment ( $Me = 0.4$ ) showed differences in the D-dimer values in patients with moderate to severe disease  $U = 6.5$ ;  $Z = -2.2861$ ;  $p = 0.022$  towards their decrease after the therapy. Differences were found in APTT values between the main group ( $Me = 30.65$ ) and control group 1 ( $Me = 27.85$ )  $U = 119$ ;  $Z = 3.574$ ;  $p = 0.00035$ , in antithrombin values between the main group ( $Me = 94$ ) and control group 1 ( $Me = 106$ )  $U = 112$ ;  $Z = 3.713$ ;  $p = 0.00021$ , and in SFMCs values between the main group ( $Me = 17$ ) and control group 1 ( $Me = 8$ )  $U = 180.5$ ;  $Z = 2.356$ ;  $p = 0.018$ .

**Conclusions.** Determination of plasminogen levels can become an independent factor in detecting thrombotic risk in cancer patients who recovered from COVID-19. Previous infection with COVID-19 should be considered an additional risk factor for venous thromboembolic complications for cancer patients.

### Keywords:

breast cancer, COVID-19 infection, blood coagulation system parameters

### For correspondence:

Oksana V. Katelnitskaya – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of General Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: katelnickaya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7777-9943>

SPIN: 6459-0334, AuthorID: 834607

ResearcherID: G-9110-2019

Scopus Author ID: 57215595950

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Vladimirova L. Yu., Frantsiyants E. M., Abramova N. A., Novoselova K. A., Myagkova V. S., Katelnitskaya O. V., Storozhakova A. E., Popova I. L., Kabanov S. N., Tikhonovskaya N. M., Kalabanova E. A., Ryadinskaya L. A., Lyanova A. A., Teplyakova M. A., Zakharchenko V. R., Guskova N. K. Blood coagulation system state in breast cancer patients that recovered from coronaviral infection after undergoing antitumor medical treatment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3):25-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-2>

The article was submitted 30.11.2021; approved after reviewing 28.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## ВВЕДЕНИЕ

Новый коронавирус SARS-CoV-2, вызвавший вспышку инфекционных пневмоний в декабре 2019 г. в Китае в г. Ухань, привел к пандемии COVID-19 [1].

Наиболее подвержены риску заболевания пациенты старших возрастных групп. Коронавирусная инфекция, проявляющаяся в первую очередь как инфекция дыхательных путей, является заболеванием, затрагивающим несколько систем: сердечно-сосудистую, респираторную, желудочно-кишечную, неврологическую, кроветворную и иммунную [2–4]. Пациенты с COVID-19 подвергаются значительному риску тромботических осложнений, затрагивающих венозную и артериальную сосудистые системы. У пациентов с COVID-19 были зарегистрированы нарушения механизмов первичного гемостаза, коагуляции и фибринолитических параметров, которые связаны с этим тяжелым заболеванием [5].

Иммунитет пациентов с онкологическими заболеваниями, как правило, ослаблен вследствие иммуно-супрессивных свойств злокачественного процесса, токсичных проявлений противоопухолевой терапии, побочных эффектов препаратов поддерживающей терапии (например, длительного применения глюкокортикоидов). Пациенты старше 60 лет с онкологией и одним или несколькими коморбидными заболеваниями подвержены особенно высокому риску инфицирования, тяжелому течению и смерти от COVID-19 [6].

У пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО) могут наблюдаться различные варианты клинического течения COVID-19: от бессимптомного до быстро прогрессирующей пневмонии и полиорганной недостаточности [7]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов с наихудшим прогнозом развивается состояние, характеризующееся цитокиновым штормом, гипервоспалением и вторичным вирусным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [4]. Патологическое взаимодействие между иммунной системой, системой коагуляции и развитием воспаления сопровождается повышением уровня противовоспалительных цитокинов, что доказано лабораторно и клинически. Помимо этого, любой воспалительный процесс, особенно с выраженным системными проявлениями, сопровождается кислородной недостаточностью [8]. Известно, что гипоксия является стимулятором ангиогенеза, который, в свою очередь, способствует опухолевой прогрессии. Когда действие проангидиогенных факторов превышает действие антиангидиогенных, эндотелиальные клетки переходят из физиологического дремлющего в активное состояние, что приводит к активации процесса ангиогенеза. Этот процесс регу-

лируется факторами роста и цитокинами, а также системами протеолитических ферментов, среди которых ведущую роль играет фибринолитическая система, обеспечивающая локальный внеклеточный протеолиз [9].

При данных условиях наблюдаются отклонения в параметрах коагуляции и количестве тромбоцитов [10]. Среди возможных механизмов, лежащих в основе нарушения коагуляции, ключевую роль играет «цитокиновый шторм». Включение специфических для вируса механизмов, связанных с его взаимодействием с ренин-ангиотензиновой системой и фибринолитическим путем, прогностически неблагоприятно отражается на течении коронавирусной инфекции и сопутствующих заболеваний, которые могут быть у этих пациентов [11]. При онкологических заболеваниях у 50 % наблюдаются нарушения коагуляции. Среди пациентов с метастатическим процессом данные изменения встречаются в 90 % случаев. Это проявляется в активации каскада факторов свертывания крови, изменениях фибринолитической активности [12]. Таким образом, исходно имеющаяся дисфункция системы свертывания крови у пациентов с ЗНО является потенциальным фактором риска неблагоприятных исходов COVID-19 и требует более тщательного рассмотрения в клинической практике.

Венозные тромбоэмбolicкие осложнения (ВТЭО) – понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и тромбоэмболию легочной артерии. У онкологических больных ВТЭО развиваются у 10–20 % при жизни и выявляются при аутопсии в 30–50 % случаев. Факторы риска ВТЭО у онкологических больных могут быть обусловлены как опухолевым процессом, так и проводимым лечением [13]. ВТЭО у онкологических больных – достаточно частая причина смерти. Фибриноген, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), Д-димеры и тканевой фактор (TF) – это факторы тромбинемии, повышение которых у пациентов с ЗНО является впоследствии причиной развития ВТЭО [14]. Абсолютный риск ВТЭО зависит от типа опухоли, стадии или степени заболевания и лечения противоопухолевыми средствами.

Понимание клеточных и опухолево-специфических механизмов активации свертывания крови имеет решающее значение для профилактики и лечения ВТЭО при онкологическом заболевании, его прогрессировании, осложнениях, а также при противоопухолевой лекарственной терапии [15], особенно в условиях пандемии COVID-19.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. В России РМЖ стойко занимает 1 место в структуре онкологической заболеваемости

и смертности женского населения [16]. Доля РМЖ составляет 20,9 % в структуре злокачественных новообразований у лиц женского пола. В Соединенных Штатах Америки более 20 % случаев РМЖ диагностируется у женщин в возрасте до 50 лет, лишь более 4 % – в возрасте до 40 лет [17]. По данным российской статистики наибольшая доля случаев РМЖ выявляется у женщин в возрасте от 35 до 55 лет [18]. У больных РМЖ риск ВТЭО в 3–4 раза превышает таковой у здоровых женщин того же возраста [19].

**Цель исследования:** изучение показателей свертывающей системы крови больных РМЖ, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили данные о 50 больных раком молочной железы, находившихся на лечении в отделении противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с января по сентябрь 2020 г. 30 пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести – основная группа, 20 больных без подтвержденной инфекции COVID-19 в анамнезе – контрольная группа 1, а также 20 женщин без онкопатологии, которые имели в анамнезе COVID-19 – контрольная группа 2.

При формировании групп учитывались такие показатели как возраст, пол, площадь поверхности тела, количество сопутствующих заболеваний, требующих активного лечения, молекулярно-генетический тип опухоли, стадия онкологического заболевания, статус ECOG, противоопухолевая терапия.

Основная группа была стратифицирована в зависимости от тяжести течения инфекции на 3 подгруппы: бессимптомное течение (только положительный результат на наличие антигена SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки) – 11 человек, легкое течение инфекции COVID-19 (повышение температуры тела около 38 °C, кашель, боли в горле, отсутствие признаков вирусного поражения легких при КТ (рентгенографии) – 8 человек, и средне-тяжелое течение (повышение температуры тела более 38 °C, рентгенографические признаки вирусной пневмонии, одышка при легкой физической нагрузке) – 11 человек.

Средний возраст в основной группе составил 57,3 ± 2,1 лет, в контрольной 1–61,2 ± 2,3, в контрольной 2–52,1 ± 1,8.

Наиболее часто встречалась II стадия процесса (у 40 % основной и у 60 % пациенток контрольной группы 1).

По молекулярно-генетическим подтипам пациентки распределились следующим образом: люминальный А молекулярно-биологический подтип РМЖ в основной группе выявлен у 5 человек (16,6 %), люминальный В HER2/neu положительный – у 12 человек (40 %), люминальный В HER2/neu отрицательный – у 5 человек (16,6 %), тройной негативный подтип – у 8 человек (26,6 %). В контрольной группе 1 люминальный А выявлен у 6 человек (30 %), люминальный В HER2/neu положительный – у 2 человек (10 %), люминальный В HER2/neu отрицательный – у 9 человек (45 %), тройной негативный подтип – у 3 человек (15 %).

В группе с легким течением COVID-19 сопутствующая патология встречалась нечасто и была представлена в стадии ремиссии или компенсации. В группе со средне-тяжелым течением, напротив, присутствовала более выраженная кардиальная патология (гипертоническая болезнь 3 ст., ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких).

По наличию коморбидной патологии несколько выделялась основная группа. Прежде всего, это касалось наличия сахарного диабета у пациенток этой группы.

Все онкологические больные получали курсы химиотерапии сообразно стадии процесса и согласно клиническим рекомендациям.

Решение вопроса о начале или возобновлении химиотерапии по поводу РМЖ после инфекционного процесса рассматривалось не ранее, чем через 4 недели после клинического выздоровления от коронавирусной инфекции. Обязательными условиями являлись отсутствие РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки, клинических проявлений COVID-19 (повышения температуры, одышки), отсутствие инфильтративного поражения легочной ткани при рентгенологическом обследовании грудной клетки.

Обычно больных РМЖ относят к группе низкого риска ВТЭО в период проведения полихимиотерапии. Однако, учитывая COVID-19 в анамнезе, перед

Таблица 1. Оценка риска ВТЭО по шкале KHORANA в период ПХТ

Table 1. Assessment of the risk of VTEC on the KHORANA scale during the PCT period

Степени риска / Risk assessment	Основная группа / Main group, n = 30	Контрольная группа № 1 / Control group No. 1, n = 20
Средний риск (1–2 балла) / Mild risk (1–2 points)	23 (76,7 %)	5 (25,0 %)
Низкий риск (0 баллов) / Low risk (0 point)	7 (23,3 %)	15 (75,0 %)
Средний балл / Average points	0,9	0,25

началом химиотерапии у всех пациенток оценивался риск ВТЭО согласно шкале Khorana. Распределение пациенток сравниваемых групп по степеням риска представлена в таблице 1.

Из таблицы видно, что в основной группе переболевших COVID-19 относительное количество пациенток со средним риском ВТЭО по шкале Khorana было в 3 раза больше, чем среди неинфицированных (76,7 и 25,0 % соответственно). В группе переболевших все пациентки с низким риском перенесли инфекцию бессимптомно. В подгруппах пациентов с легким и средне-тяжелым течением инфекции COVID-19 исходно более чем у 60 % были высокие показатели Д-димера и фибриногена. В период химиотерапии больные среднего риска ВТЭО получали антикоагулянтную профилактику надропарином кальция 0,3 мг п/к 1 раз в сутки. Больным низкого риска антикоагулянтная терапия не проводилась.

Научный интерес представляло, прежде всего, изучение показателей свертывающей системы крови у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию. Для оценки свертывающей системы крови изучались следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК), тромбиновое время (ТВ), антитромбин III, Д-димер и плазминоген, а также продукты деградации фибрина. Кровь на исследование брали через 4–6 недель после перенесенной инфекции и получения двух отрицательных ПЦР тестов COVID-19. Особое внимание было уделено исследованию работы системы фибринолиза, так как коагуляционные и фибринолитические процессы играют активную роль в процессе развития вирусной инфекции.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statsoft Statistica 10.0 (США). Описательная статистика номинальных и порядковых переменных предусматривала расчет доли и была представлена в виде N (%). Описательная статистика количественных переменных включала расчет медианы (Me) и доверительного интервала (95 % CI). Достоверность различий между показателями в группах оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (U). При сравнении долей использовали двусторонний критерий Фишера. Использование непараметрических методов анализа данных продиктовано небольшим числом пациентов в исследуемых группах и ненормальным характером распределения количественных переменных. Порог статистической значимости при проверке нулевых гипотез ( $p$ ) принимался как равный или менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения отклонений показателей свертывающей системы крови от референсных значений в сравниваемых группах представлены в таблице 2.

Практически у всех здоровых доноров (контрольная группа № 2) исходные показатели были без клинически значимых отклонений, за исключением одного случая четырехкратного повышения Д-димера у женщины, перенесшей флегбэктомию по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей.

После перенесенного COVID-19 у пациентов контрольной группы № 2 показатели тромбинового времени, МНО оставались в пределах нормы. Уровень фибриногена после заболевания поднимался, но не превышал верхнюю границу нормы. Отмечены отклонения показателей антитромбина III, Д-димера и АЧТВ у 5 % доноров (по 1 человеку соответственно), ПВ и плазминогена у 20 % доноров (по 4 человека соответственно). Наиболее значимые отклонения от референсных значений отмечены в показателях ПТИ у 50 % доноров (10 человек) и РФМК у 75 % доноров (15 человек). Количественное содержание продуктов деградации фибрина (ПДФ), не превышало референсных значений, но появлялось в крови практически в 100 % случаях после инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

С помощью двустороннего критерия Фишера установлено, что наличие перенесенной COVID-19 у больных без ЗНО статистически значимо вызывало отклонения от референсных значений показателей РФМК на 37,5 % ( $p = 0,00001$ ), и ПТИ на 25 % ( $p = 0,0004$ ).

Таким образом, у здоровых доноров после перенесенного COVID-19 отмечено повышение показателей тромбинемии и, в следствии этого, повышение риска ВТЭО.

У пациентов контрольной группы № 1 (больные РМЖ без COVID-19) отмечены отклонения показателей ПТИ и АЧТВ у 5 % больных (по 1 человеку соответственно), антитромбина у 10 % больных (2 человека). Наиболее значимые отклонения от референсных значений отмечены в показателях фибриногена у 30 % больных (6 человек), РФМК у 55 % больных (11 человек), Д-димера у 35 % больных (7 человек) и ТВ у 25 % больных (5 человек).

При сравнении контрольной группы № 1 и контрольной группы № 2 до COVID-19 с помощью двустороннего критерия Фишера установлено, что наличие ЗНО (РМЖ) статистически значимо влияло на показатели свертывающей системы крови, повышая вероятность возникновения отклонений от референсных значений показателя фибриногена на 15 % ( $p = 0,02$ ), на 27,5 % ( $p = 0,0001$ ) показателя РФМК, на 12,5 % ( $p = 0,0471$ ) показателя ТВ, на 15 % показателя Д-димера ( $p = 0,0436$ ).

В основной группе показатели свертывающей системы крови до COVID-19 были сопоставимы с таковыми в контрольной группе № 1. Так же отмечены отклонения показателей ПТИ у 3,34 % (1 пациент), АЧТВ – у 6,67 % больных (2 пациента), антитромбина – у 13,34 % больных (4 человека). Наиболее значимые отклонения от референсных значений отмечены в показателях фибриногена у 16,67 % больных (5 человек), РФМК – у 60 % больных (18 человек), Д-димера – у 26,67 % больных (8 человек) и ТВ – у 20 % больных (6 человек). Статистически значимых различий не получено.

При сравнении пациентов основной группы до и после COVID-19 с помощью двустороннего критерия Фишера установлено, что наличие перенесенной COVID-19 у больных ЗНО (РМЖ) статистически значимо вызывало отклонения от референсных значений показателей фибриногена на 16,7 % ( $p = 0,0127$ ) и Д-димера на 16,7 % ( $p = 0,0182$ ).

При сравнении пациентов основной группы после COVID-19 и пациентов контрольной группы № 2 после

COVID-19 с помощью двустороннего критерия Фишера установлено следующее: у больных ЗНО перенесенная COVID-19 на 37,5 % увеличивает вероятность возникновения отклонений показателя фибриногена от референсных значений по сравнению с больными без ЗНО ( $p = 0,0063$ ), на 18 % – отклонений показателя ТВ ( $p = 0,0073$ ) и на 34 % – отклонений показателя Д-димера ( $p = 0,0001$ ).

В таблице 3 представлены данные показателей свертывающей системы крови у пациентов с ЗНО и без, перенесших COVID-19 и больных РМЖ без COVID-19.

При сравнении показателей свертывающей системы крови больных основной и контрольных групп № 1 и № 2 получены статистически значимые различия показателей МНО в основной группе ( $Me = 0,99$ ) и контрольной группе № 1 ( $Me = 0,95$ )  $U = 192,5$ ;  $Z = 2,118$ ;  $p = 0,034$ , показателей АЧТВ в основной группе ( $Me = 31,25$ ) и контрольной группе № 1 ( $Me = 27,25$ )  $U = 124$ ;  $Z = 3,475$ ;  $p = 0,00051$ , показателей антитромбина в основной ( $Me = 95,5$ ) и контрольной

**Таблица 2. Отклонения показателей свертывающей системы крови от референсных значений у больных сравниваемых групп**

**Table 2. Deviations of indicators of the blood coagulation system from reference values in patients of the compared groups**

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group, $n = 30$		Контрольная группа № 1, $n = 20$ % (абс.) / Control group No. 1, $n = 20$ % (abs)	Контрольная группа № 2 / Control group No. 2, $n = 20$	
	До COVID-19 % (абс.) / Before COVID-19 % (abs.)	После COVID-19 % (абс.) / After COVID-19 % (abs.)		До COVID-19 % (абс.) / Before COVID-19 % (abs.)	После COVID-19 % (абс.) / After COVID-19 % (abs.)
АЧТВ (сек.) / APTT (sec.)	6,7 (2)	23,3 (7)	5 (1)	0	5 (1)
ПВ (сек.) / PTT (sec.)	0	3,3 (1)	0	0	20 (4)
МНО / INR	0	6,7 (2)	0	0	0
ПТИ (%) / PTI (%)	3,3 (1)	3,3 (1)	5 (1)	0	50 (10)
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	16,7 (5)	50 (15) c	30 (6)	0	0
РФМК (мг/100 мл) / SFMC (mg/100 ml)	60 (18)	80 (24)	55 (11)	0	75 (15)
ТВ (сек.) / TT (sec.)	20 (6)	30 (9)	25 (5)	0	0
Антитромбин (%) / Antithrombin (%)	13,3 (4)	3,3 (1)	10 (2)	0	5 (1)
Д-димер (мкг/мл) / D-dimer (mcg/ml)	26,7 (8)	60 (18)c,d	35 (7)b	5 (1)	5 (1)
Плазминоген (%) / Plasminogen (%)	Нет данных / No data	23,3 (7)	Нет данных / No data	0	20 (4)

Примечание: b – статистически значимые различия показателей по сравнению с контрольной группой № 2 до COVID-19; c – статистически значимые различия показателей в основной группе до и после COVID-19; d – статистически значимые различия показателей основной и контрольной групп после COVID-19.

Note: b – statistically significant differences in indicators compared to control group No. 2 before COVID-19; c – statistically significant differences in indicators in the main group before and after COVID-19; d – statistically significant differences in indicators of the main and control groups after COVID-19.

группе № 1 ( $Me = 109$ )  $U = 114$ ;  $Z = 3,673$ ;  $p = 0,000239$ , показателей Д-димера в основной группе ( $Me = 1,015$ ) и контрольной группе № 1 ( $Me = 0,485$ )  $U = 163$ ;  $Z = 2,7031$ ;  $p = 0,00687$ . Полученные данные позволяют предположить, что после перенесенной инфекции COVID-19 отмечается повышение маркеров тромбинемии (в частности Д-димера) у больных исследуемых групп, однако наиболее часто встречаются и наиболее выражены данные изменения у больных с ЗНО.

Динамика показателей свертывающей системы на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии в зависимости от наличия в анамнезе подтвержденной инфекции COVID-19 и тяжести течения заболевания представлена в таблице 4.

У больных РМЖ, перенесших COVID-19 (основная группа), до лечения получены статистически значимые различия показателей МНО в группе с бессимптомным течением ( $Me = 0,97$ ) и группе с легким течением ( $Me = 1$ )  $U = 5$ ;  $Z = 2,06845$ ;  $p = 0,0386$ , а также показателей МНО в группе средне-тяжелого течения ( $Me = 0,99$ ) и группе с легким течением ( $Me = 1$ )  $U =$

19,5;  $Z = 1,982$ ;  $p = 0,047$ . Прочие показатели не имели статистически значимых различий. Таким образом, значимых различий исходного уровня маркеров тромбинемии (фибриногена, РФМК, Д-димера) между пациентами в зависимости от наличия в анамнезе подтвержденной инфекции COVID-19 и тяжести течения заболевания, не выявлено.

У больных основной группы после лечения получены статистически значимые различия показателей МНО в группе с бессимптомным течением ( $Me = 1,24$ ) и группе с легким течением ( $Me = 0,97$ )  $U = 10$ ;  $Z = 2,766$ ;  $p = 0,0057$ , в группе бессимптомного течения ( $Me = 1,24$ ) и группе со средне-тяжелым течением ( $Me = 0,98$ )  $U = 26,5$ ;  $Z = 2,199$ ;  $p = 0,027$ , а также в показателях ТВ в группе бессимптомного течения ( $Me = 14,5$ ) и группе со средне-тяжелым течением ( $Me = 16,5$ )  $U = 18,5$ ;  $Z = -2,725$ ;  $p = 0,0064$ . Прочие показатели не имели статистически значимых различий. Анализ показателей коагулограммы больных основной группы до и после лечения выявил, что после проведенного курса химиотерапии была намечена

**Таблица 3. Показатели свертывающей системы крови у больных сравниваемых групп**  
**Table 3. Indicators of the blood coagulation system in patients of the compared groups**

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group, $n = 30$ Me (CI95 %)	Контрольная группа № 1 / Control group No. 1, $n = 20$ Me (CI95 %)	Контрольная группа № 2 / Control group No. 2, $n = 20$ Me (CI95 %)	Референсные значения / Referential values
АЧТВ / APTT	31,25 <sup>a</sup> (29,87–34,11)	27,25 (26,06–28,52)	29,15 (28,83–31,17)	24–35 сек. / 24–35 sec.
ПВ / PTT	13,6 (13,48–14,49)	13,15 (13,06–14,09)	12,4 (12,26–13,03)	12–16,8 сек. / 12–35 sec.
МНО / INR	0,99 <sup>a</sup> (0,978–1,06)	0,95 (0,93–0,98)	1,2 (0,90–0,94)	Близко к 1 / About 1
ПТИ / PTI	100 (89,99–101,61)	103,5 (94,97–107,63)	122 (113,45–123,95)	70–120 %
Фибриноген / Fibrinogen	4,28 (3,73–4,74)	3,68 (3,29–4,31)	3,2 (3,18–3,48)	2–4 г/л / 2-4 g/l
РФМК / SFMC	17 (12,18–20,02)	8 (4,98–15,12)	10 (7,18–11,82)	3,4–4 мг/100 мл / 3,4–4 mg/100 ml
ТВ / TT	15,5 (14,69–16,051)	15,8 (14,61–16,43)	15,7 (15,31–16,46)	14–21 сек. / 14–21 sec.
Антитромбин / Antitrombin	95,5 <sup>a</sup> (92,84–100,28)	109 (104,61–114,59)	97 (91,7–99,59)	80–120 %
Д-димер / D-dimer	1,015 <sup>a</sup> (0,87–2,092)	0,49 (0,40–0,82)	0,32 (0,29–0,51)	0–0,75 мкг/мл / 0–0.75 mcg/ml
Плазминоген / Plasminogen	108,5 (103,36–115,9)	Нет данных / No data	112,5 (106,84–123,65)	80–120 %

Примечание: а – статистически значимые различия показателей по сравнению с контрольной группой № 1.

Note: a – statistically significant differences in indicators compared to control group No. 1.

**Таблица 4. Влияние тяжести перенесенной инфекции COVID-19 на динамику показателей свертывающей системы крови у больных РМЖ на фоне проводимой химиотерапии**  
**Table 4. The effect of the severity of COVID-19 infection on the dynamics of the blood coagulation system in patients with breast cancer on the background of chemotherapy**

Показатель / Indicator	В целом / In total	Основная группа / Main group, n = 30, Me (CI95 %)				Контрольная группа 1 / Control group 1, n = 20 Me (CI95 %)
		Бессимптомное течение / Symptom free flow, n = 11	Легкое течение / Light flow, n = 8	Средне-тяжелое течение / Mild flow, n = 11	До ХТ / Before Chemotherapy	
До ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy	После ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	4,28 (3,73-4,74)	4,535 (4,01-4,77)	3,88 (3,32-5,28)	3,88 (3,50-5,37)	3,37 (2,5-5,34)	4,9 (3,95-5,62)
РФМК (мг/100 мл) / SFMC (mg/100ml)	17 (12,18-20,02)	17 <sup>e</sup> (12,41-19,42)	24 (13,04-26,42)	21 (11,16-24,84)	9 (1,77-22,72)	12 (9,0-21,62)
Д-димер (мкг/мл) / D-dimer (mcg/ml)	1,02 (0,87-2,09)	0,535 (0,53-1,73)	1,26 (0,79-2,29)	2,9 (1,5-7,3)	1,14 (0,28-4,28)	1,3 (0,13-6,69)
MНО / INR	0,99 (0,98-1,06)	0,985 (0,78-1,06)	0,97 <sup>a</sup> (0,93-1,01)	1,24 (0,99-1,5)	1 (0,95-1,16)	0,97 <sup>b</sup> (0,89-1,05)
АЧТВ (сек.) / APTT (sec.)	31,25 (29,87-34,11)	30,65 <sup>e</sup> (29,43-32,16)	30,4 (28,56-37,09)	29,9 (22,7-57,2)	29,55 (25-32,59)	31,45 (22,95-52,7)
Антитромбин (%) / Antitrombin %	95,5 (92,84-100,28)	94 <sup>e</sup> (91,78-98,55)	94 (87,81-101,81)	91 (87,27-101,64)	97 (92,46-105,03)	91 (87,94-97,06)

Примечание: а – статистически значимые различия показателей по сравнению с группой с легким течением до ХТ; б – статистически значимые различия показателей по сравнению с группой с средне-тяжелым течением после ХТ; с – статистически значимые различия показателей по сравнению с группой с группой № 1 после ХТ; е – статистически значимые различия показателей по сравнению с больными контрольной группы № 1 после ХТ.

Note: а – statistically significant differences in indicators compared to the group with mild course before CT; б – statistically significant differences in indicators compared to the group with moderate-severe course after CT; с – statistically significant differences in indicators compared to with patients of control group No. 1 after CT; е – statistically significant differences in indicators compared with patients of control group No. 1 after CT.

тенденция к увеличению содержания фибриногена, однако при сравнении групп больных, перенесших COVID-19 до ( $Me = 0,83$ ) и после лечения ( $Me = 0,4$ ) получены статистически значимые различия только в показателе Д-димера у больных со средне-тяжелым течением  $U = 6,5$ ;  $Z = 2,2861$ ;  $p = 0,022$  в сторону уменьшения поледнего после ХТ, что может быть связано с проводимой антикоагулянтной терапией на фоне курса ХТ. Прочие показатели не имели статистически значимых различий.

При сравнении групп больных без COVID-19 (контрольная группа № 1) до ( $Me = 4,84$ ) и после лечения ( $Me = 3,68$ ) получены статистически значимые отличия в показателе фибриногена  $Z = 2,51566$ ;  $p = 0,0118$ . Прочие показатели не имели статистически значимых различий.

После выполнения анализа показателей свертывающей системы крови больных основной и контрольной № 1 групп после лечения, получены статистически значимые различия показателей АЧТВ в основной группе ( $Me = 30,65$ ) и контрольной группе 1 ( $Me = 27,85$ )  $U = 119$ ;  $Z = 3,574$ ;  $p = 0,00035$ , показателей антитромбина в основной группе ( $Me = 94$ ) и контрольной группе 1 ( $Me = 106$ )  $U = 112$ ;  $Z = 3,713$ ;

$p = 0,00021$ , показателей РФМК в основной группе ( $Me = 17$ ) и контрольной группе 1 ( $Me = 8$ )  $U = 180,5$ ;  $Z = 2,356$ ;  $p = 0,018$ .

В таблицах 5 и 6 проведена оценка отклонения показателей свертывающей системы крови от референсных значений у больных РМЖ на фоне проводимой химиотерапии и в зависимости от тяжести перенесенной инфекции COVID-19 на показатели свертывающей системы крови.

В группе больных, не имевших COVID-19 в анамнезе, фибриноген до лечения был повышен у 30 % больных (6 человек), против 50 % (15 человек), перенесших COVID-19. Продукты паракоагуляции в крови онкологических больных почти всегда значительно превышают норму. В группе больных, не болевших COVID-19, до начала химиотерапевтического лечения уровень РФМК превышал норму у 55 % пациентов (11 человек), у больных, перенесших COVID-19 – у 80 % пациентов (24 человека) в основной группе и в 75 % случаев (15 человек) в контрольной группе № 2.

В подгруппах больных, у которых COVID-19 протекал с клиническими проявлениями – в легкой и средне-тяжелых формах – превышение нормы продуктов паракоагуляции до курса химиотерапии

**Таблица 5. Отклонения показателей свертывающей системы крови от референсных значений у больных сравниваемых групп на фоне ХТ**

**Table 5. Deviations of indicators of the blood coagulation system from the reference values in patients of the compared groups against the background of CT**

Показатель / Indicator	Основная группа, $n = 30$ % (абс.) / Main group, $n = 30$ % (abs.)		Контрольная группа № 1, $n = 20$ % (абс.) / Control group No. 1, $n = 20$ % (abs.)		Контрольная группа № 2, $n = 20$ % (абс.) / Control group No. 2, $n = 20$ % (abs.)
	До ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy	До ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After chemotherapy	
АЧТВ (сек.) / APTT (sec.)	23,34 (7)	6,67 (2)	5 (1)	0	5 (1)
ПВ (сек.) / PT (sec.)	3,34 (1)	6,67 (2)	0	0	20 (4)
МНО / INR	6,67 (2)	10 (3)	0	5 (1)	0 (0)
ПТИ (%) / PTI (%)	3,34 (1)	13,34 (4)	5 (1)	5 (1)	50 (10)
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	50 (15)	46,67 (14)	30 (6)	65 (13)	0
РФМК (мг/100 мл) / SFMC (mg/100 ml)	80 (24)	83,34 (25)	55 (11)	55 (11)	75 (15)
ТВ (сек.) / TT (sec.)	30 (9)	0	25 (5)	0	0
Антитромбин (%) / Antitrombin (%)	3,34 (1)	0	10 (2)	5 (1)	5 (1)
Д-димер (мкг/мл) / D-dimer (mcg/ml)	60 (18)	30 (9)	35 (7)	20 (4)	5 (1)
Плазминоген (%) / Plasminogen (%)	23,34 (7)	23,34 (7)	Нет данных / No data	Нет данных / No data	20 (4)

регистрировалось у 62,5 % больных (5 человек) и 81,82 % больных (9 человек) соответственно. Однако после проведения химиотерапии при сравнении РФМК в тех же группах не выявлено статистически значимых изменений в сравнении с исходными данными (табл. 6).

Один из важнейших показателей тромботического скрининга коагулограммы – Д-димер. У пациентов с COVID-19 его значительное повышение является результатом гиперактивного фибринолиза, связанного с плазмином. Помимо этого, повышенная концентрация Д-димера может также свидетельствовать о чрезмерном количестве внутрисосудистого полимеризованного фибринса.

В группе онкологических больных, не болевших COVID-19, число пациентов с повышенным исходным уровнем Д-димера было сравнительно небольшим – 35 % больных (7 человек) до лечения и 20 % (4 человека) – после. У пациенток, перенесших COVID-19 в бессимптомной форме, исходное превышение верхней границы нормы для Д-димера регистрировалось в 63,64 % случаев (7 человек) до лечения, после лечения – 36,4 % (4 человека).

После окончания курса химиотерапии показатель Д-димера в группе больных, перенесших COVID-19 бессимптомно, снижался, но несущественно. В группах больных, переболевших COVID-19 в легкой и средне-тяжелой форме, данный показатель снижался у больных с 62,5 % до лечения до 37,5 % после лечения, с 54,55 % до лечения до 27,28 % после лечения соответственно, однако данные статистически не значимы.

При анализе полученных результатов, во всех трех подгруппах пациентов, переболевших COVID-19, плазминоген был повышен у 23,34 % больных до начала лечения и оставался на том же уровне после лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ свертывающей системы крови больных исследуемых групп выявил, что у здоровых доноров (без РМЖ) после перенесенного COVID-19 отмечено повышение маркеров тромбинемии и, в следствии этого, повышение риска ВТЭО. После перенесенной COVID-19 отмечается отклонение маркеров тромбинемии (фибриноген, РФМК, Д-димер и др.) от референсных значений у больных исследуемых групп, однако наиболее часто встречаются и наиболее выражены данные изменения у больных с ЗНО (РМЖ). Статистически значимых различий уровня маркеров тромбинемии между пациентами в зависимости от тяжести течения перенесенного COVID-19 не выявлено как до, так и после проведенного курса ХТ. У пациентов основной группы вне зависимости от течения инфекции COVID-19 исходно были высокие показатели Д-димера и фибриногена. Всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия в терапевтической дозе надропарином кальция 0,3 мг п/к 1 раз в сутки, на фоне которой отмечалось снижение маркеров тромбообразования после проведения противоопухолевого лекарственного лечения. Учитывая стабильно неизменный, повышенный уровень плазминогена у больных, перенесших COVID-19, данный показатель может стать независи-

**Таблица 6. Отклонения показателей свертывающей системы крови от референсных значений у больных РМЖ на фоне химиотерапии в зависимости от тяжести перенесенной инфекции COVID-19**

**Table 6. Deviations of indicators of the blood coagulation system from reference values in patients with breast cancer on the background of chemotherapy, depending on the severity of the COVID-19 infection**

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group, n = 30					
	Бессимптомное течение / Symptoms free flow, n = 11		Легкое течение / Light flow, n = 8		Средне-тяжелое течение / Mind flow, n = 11	
	До ХТ, % (абс.) / Before Chemotherapy % (abs.)	После ХТ, % (абс.) / after Chemotherapy % (abs.)	До ХТ, % (абс.) / Before Chemotherapy % (abs.)	После ХТ, % (абс.) / after Chemotherapy % (abs.)	До ХТ, % (абс.) / Before Chemotherapy % (abs.)	После ХТ, % (абс.) / after Chemotherapy % (abs.)
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	45,46 (5)	45,5 (5)	37,5(3)	62,5 (5)	63,64 (7)	54,55 (6)
РФМК (мг/100 мл) / SFMC (mg/100 ml)	90,9 (10)	81,8 (9)	62,5(5)	100 (8)	81,82 (9)	72,73 (8)
Д-димер (мкг/мл) / D-dimer (mcg/ml)	63,64 (7)	36,4 (4)	62,5 (5)	37,5 (3)	54,55 (6)	27,28 (3)
Плазминоген (%) / Plasminogen (%)	27,28 (3)	27,3 (3)	25(2)	37,5 (3)	18,19 (2)	9,09 (1)

мым фактором выявления тромботического риска у онкологических больных, переболевших COVID-19. Измерения уровня плазминогена могут быть важным биомаркером тяжести заболевания в дополнение к результативному Д-димеру. Полученные результаты указывают на длительный период активации процессов свертывания и повышенной активности системы фибринолиза у людей, переболевших COVID-19, и не имеющих отягощенный онкоанамнез. Включение в коагулологическое исследование определения плазминогена и РФМК, являющихся неспецифическим инструментом скрининга COVID-19, показывает их чувствительность к проокоагулянному действию SARS-CoV-2. Учитывая способность плазминогена расщеплять спайковый S белок SARS-CoV-2 в дыхательных путях при атипичной пневмонии и других коронавирусных заболеваниях, повышая вирулентность и инфекционность SARS-CoV-2, представляется целесообразным составление панели, в которую в обязательном порядке, наряду с фибриногеном, ПДФ и Д-димером, было бы включено определение

плазминогена в крови онкологических больных, переболевших COVID-19 для мониторинга работы системы фибринолиза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом установлено влияние COVID-19 на свертывающую систему крови у больных РМЖ, причем тяжесть перенесенной инфекции не всегда определяет выраженность коагулопатии. Несмотря на то, что больных РМЖ как правило относят к группам низкого/промежуточного риска ВТЭО, в результате проведенного исследования выявлено повышение уровня маркеров тромбинемии (фибриноген, Д-димер) у пациентов с РМЖ, что отличается от установленных параметров риска ВТЭО и требует продолжения исследований. Целесообразно при наличии перенесенной инфекции COVID-19 в анамнезе больного ЗНО учитывать ее как дополнительный фактор риска ВТЭО для данных пациентов.

## Список источников

1. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie*. 2020 Aug;40(3):264–269. <https://doi.org/10.1055/a-1178-3551>
2. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;5(6):529–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)
3. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zocca G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
5. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021 Mar;46:100745. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745>
6. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1907–1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
8. Джалилова Д. Ш., Макарова О. В. Молекулярно-биологические механизмы взаимосвязи гипоксии, воспалительных и иммунных реакций. *Иммунология*. 2019;40(5):97–105. <https://doi.org/10.24411/0206-49522019-15010>
9. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1):20–23.
10. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2 Suppl):S26–34. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c98d21>
11. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021 Mar;46:100745. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745>
12. Kirwan CC, Descamps T, Castle J. Circulating tumour cells and hypercoagulability: a lethal relationship in metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2020 Jun;22(6):870–877. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02197-6>
13. Сомонова О. В., Антух Э. А., Долгушин Б. И., Елизарова А. Л., Сакаева Д. Д., Сельчук В. Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3s2-2):131–140. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>

14. Mego M, Karaba M, Minarik G, Benca J, Sedláčková T, Tothova L, et al. Relationship between circulating tumor cells, blood coagulation, and urokinase-plasminogen-activator system in early breast cancer patients. *Breast J.* 2015 Apr;21(2):155–160. <https://doi.org/10.1111/tbj.12388>

15. Ruf W, Rothmeier AS, Graf C. Targeting clotting proteins in cancer therapy – progress and challenges. *Thromb Res.* 2016 Apr;140 Suppl 1:S1–7. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30090-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30090-1)

16. Владимирова Л. Ю., Сторожакова А. Э., Снежко Т. А., Страхова Л. К., Абрамова Н. А., Кабанов С. Н. и др. Гормоноположительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике. Южно-Российский онкологический журнал / South Russian Journal of Cancer. 2020;1(2):46–51. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>

17. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jun;64(3):186–194. <https://doi.org/10.3322/caac.21225>

18. Выхристюк Ю. В., Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Карасева Н. В., Акобова Р. А. Профилактика развития рака молочной железы. Южно-Российский онкологический журнал / South Russian Journal of Cancer. 2021;2(1):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>

19. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1404–1413. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.021>

### References

1. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie.* 2020 Aug;40(3):264–269. <https://doi.org/10.1055/a-1178-3551>
2. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun;5(6):529–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)
3. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zocca G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 12;75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
5. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev.* 2021 Mar;46:100745. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745>
6. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 20;395(10241):1907–1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
8. Dzhalilova DSh, Makarova OV. Molecular biological mechanisms of the relationship of hypoxia, inflammatory and immune reactions. *Immunologiya.* 2019;40(5):97–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-15010>
9. Kit OI, Franciyanc EM, Dimirjadi SN, Kaplieva IV, Trepitaki LK. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Experimental and Clinical Urology.* 2015;1(20–23. (In Russ.).
10. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010 Feb;38(2 Suppl):S26–34. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c98d21>
11. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev.* 2021 Mar;46:100745. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745>
12. Kirwan CC, Descamps T, Castle J. Circulating tumour cells and hypercoagulability: a lethal relationship in metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2020 Jun;22(6):870–877. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02197-6>
13. Somonova OV, Antuh EA, Dolgushin BI, Elizarova AL, Sakaeva DD, Selchuk VYU, et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Malignant tumours.* 2020;10(3s2-2):131–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>
14. Mego M, Karaba M, Minarik G, Benca J, Sedláčková T, Tothova L, et al. Relationship between circulating tumor cells, blood coagulation, and urokinase-plasminogen-activator system in early breast cancer patients. *Breast J.* 2015 Apr;21(2):155–160. <https://doi.org/10.1111/tbj.12388>
15. Ruf W, Rothmeier AS, Graf C. Targeting clotting proteins in cancer therapy – progress and challenges. *Thromb Res.* 2016 Apr;140 Suppl 1:S1–7. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30090-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30090-1)

Владимирова Л. Ю., Франциянц Е. М., Абрамова Н. А., Новоселова К. А., Мягкова В. С., Кательницкая О. В.<sup>✉</sup>, Сторожакова А. З., Попова И. Л., Кабанов С. Н., Тихановская Н. М., Калабанова Е. А., Рядинская Л. А., Льянова А. А., Теплякова М. А., Захарченко В. Р., Гуськова Н. К. / Состояние свертывающей системы крови у больных раком молочной железы, перенесших коронавирусную инфекцию после противоопухолевого лекарственного лечения

16. Vladimirova LYu, Storozhakova AE, Snejzhko TA, Strakhova LK, Abramova NA, Kabanov SN, et al. Hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer: decision making in real clinical practice. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(2):46–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>
17. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. CA Cancer J Clin. 2014 Jun;64(3):186–194. <https://doi.org/10.3322/caac.21225>
18. Vykhristyuk YuV, Roitberg GE, Dorosh JV, Karaseva NV, Akobova RA. Preventive measures against development of breast cancer. South Russian Journal of Cancer. (In Russ.). 2021;2(1):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
19. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1404–1413. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.021>

#### Информация об авторах:

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Абрамова Наталья Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>, SPIN: 1784-8819, AuthorID: 734048

Новоселова Кристина Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7059-9026>, SPIN: 3492-1620, AuthorID: 734634

Мягкова Валерия Сергеевна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8481-8795>, SPIN: 1633-8793, AuthorID: 734484

Кательницкая Оксана Васильевна <sup>✉</sup> – к.м.н., старший научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7777-9943>, SPIN: 6459-0334, AuthorID: 834607, ResearcherID: G-9110-2019, Scopus Author ID: 57215595950

Сторожакова Анна Эдуардовна – к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>, SPIN: 2804-7474, AuthorID: 734057, ResearcherID: U-6202-2019, Scopus Author ID: 57045921800

Попова Ирина Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>, SPIN: 4542-1937, AuthorID: 413304

Кабанов Сергей Николаевич – к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>, SPIN: 6369-0824, AuthorID: 794858, ResearcherID: V-3023-2019, Scopus Author ID: 57045732600

Тихановская Наталья Михайловна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>, SPIN: 9000-4877, AuthorID: 734051

Калабанова Елена Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>, SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992, ResearcherID: V-2943-2019, Scopus Author ID: 57046062200

Рядинская Людмила Алексеевна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>, SPIN: 6146-2396, AuthorID: 795116

Льянова Аза Ахметовна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>, SPIN: 5292-6017, AuthorID: 734487

Теплякова Мария Андреевна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>, SPIN: 5495-5264, AuthorID: 902234

Захарченко Виктория Рубеновна – биолог клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0245-6258>

Гуськова Наиля Катифовна – к.б.н., руководитель клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285, AuthorID: 306979, Scopus Author ID: 6506703993

#### Information about authors:

Liubov Yu. Vladimirova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Antitumor drug Therapy No. 1, Head of the Department of drug treatment of tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Natalia A. Abramova – Cand. Sci. (Med.), senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>, SPIN: 1784-8819, AuthorID: 734634

Kristina A. Novoselova – Cand. Sci. (Med.), oncologist of the department of antitumor drug therapy № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7059-9026>, SPIN: 3492-1620, AuthorID: 734484

Valeria S. Myagkova – MD, oncologist of the Department of antitumor drug therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8481-8795>, SPIN: 1633-8793, AuthorID: 734484

Oksana V. Katelnitskaya – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of General Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7777-9943>, SPIN: 6459-0334, Researcher ID: G-9110-2019, Scopus Author ID: 57215595950

Anna E. Storozhakova – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of antitumor drug therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>, SPIN: 2804-7474, AuthorID: 734057, ResearcherID: U-6202-2019, Scopus Author ID: 57045921800

Irina L. Popova – Cand. Sci. (Med.), senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>, SPIN: 4542-1937, AuthorID: 413304

Sergey N. Kabanov – Cand. Sci. (Med.), doctor of the department of antitumor drug therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>, SPIN: 6369-0824, AuthorID: 794858, ResearcherID: V-3023-2019, Scopus Author ID: 57045732600

Natalia M. Tikhonovskaya – MD, oncologist of the Department of antitumor drug therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>, SPIN: 9000-4877, AuthorID: 734051

Elena A. Kalabanova – Cand. Sci. (Med.), senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>, SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992, ResearcherID: V-2943-2019, Scopus Author ID: 57046062200

Lyudmila A. Ryadinskaya – Cand. Sci. (Med.), oncologist of the Department of antitumor drug therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>, SPIN: 6146-2396, AuthorID: 795116

Aza A. Lyanova – Cand. Sci. (Med.), oncologist of the Department of antitumor drug therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>, SPIN: 5292-6017, AuthorID: 734487

Maria A. Teplyakova – MD, oncologist of the Department of antitumor drug therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>, SPIN: 5495-5264, AuthorID: 902234

Viktoria R. Zakharchenko – biologist of the clinical diagnostic laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0245-6258>

Nailya K. Guskova – Cand. Sci. (Biol.), head of the clinical diagnostic laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285, AuthorID: 306979, Scopus Author ID: 6506703993

#### Вклад авторов:

Владимирова Л. Ю. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;

Францианц Е. М. – концепция исследования, доработка текста, итоговые выводы;

Абрамова Н. А. – анализ и интерпретация результатов;

Новоселова К. А. – научное редактирование;

Мягкова В. С. – редактирование рукописи, оформление библиографии;

Кательницкая О. В. – научное редактирование;

Сторожакова А. Э. – научное редактирование;

Попова И. Л. – анализ и интерпретация результатов;

Кабанов С. Н. – научное редактирование;

Тихоновская Н. М. – научное редактирование;

Калабанова Е. А. – анализ и интерпретация результатов;

Рядинская Л. А. – анализ и интерпретация результатов;

Льянова А. А. – анализ и интерпретация результатов;

Теплякова М. А. – анализ и интерпретация результатов;

Захарченко В. Р. – постановка анализов, анализ и интерпретация результатов;

Гуськова Н. К. – научное редактирование, анализ и интерпретация результатов.

#### Authors contribution:

Vladimirova L. Yu. – scientific guidance, research concept, manuscript writing, final conclusions;

Frantsiyants E. M. – research concept, text editing, final conclusions;

Abramova N. A. – analysis and interpretation of results;

Novoselova K. A. – scientific editing;

Myagkova V. S. – manuscript editing, preparation of references;

Katelnitskaya O. V. – scientific editing;

Storozhakova A. E. – scientific editing;

Popova I. L. – analysis and interpretation of results;

Kabanov S. N. – scientific editing;

Tikhonovskaya N. M. – scientific editing;

Kalabanova E. A. – analysis and interpretation of results;

Rydinskaya L. A. – analysis and interpretation of results;

Lyanova A. A. – analysis and interpretation of results;

Teplyakova M. A. – analysis and interpretation of results;

Zakharchenko V. R. – testing, analysis and interpretation of results;

Guskova N. K. – scientific editing; analysis and interpretation of results.



## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-3>

# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПРОФИЛАКТИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ 1,3-ДИЭТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ ТРИЙОДИДА НА ЭКТОПИЧЕСКИЙ РОСТ САРКОМЫ 45 В ЛЕГКОМ

А. И. Шихлярова<sup>✉</sup>, Л. К. Трепитаки, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Е. М. Непомнящая, В. А. Бандовкина, И. В. Нескубина, Е. И. Сурикова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>✉</sup> shikhliarova.a@mail.ru

## Резюме

**Цель исследования.** Изучение морфологических особенностей эктопического роста саркомы 45 в легком у крыс разного пола при проведении экспериментальной терапии с помощью 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на 60 белых нелинейных крысах—самках и самцах, массой 180–220 г с трансфузией суспензии клеток саркомы 45 из подключичной вены в легкое и с последующим эктопическим ростом опухоли. Одновременно, *per os*, вводили 0,5 мл водного раствора 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида в разовой дозе 0,4 мг/кг. Морфологический контроль роста опухоли в легком проводили поэтапно с 1-й по 8-ю недели с визуальной оценкой изменений на микроскопе Axiovert (Carl 44 Zeiss, Германия) и программой визуализации изображений Axiovision 4 (Carl Zeiss, Германия).

**Результаты.** Установлено, что на смену первоначальной острой фазы редукции кровотока, внедрения опухолевых клеток и неопластического роста, под влиянием 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида происходит активация клеточного звена иммунитета, компенсаторное увеличение бронхоальвеолярных структур, регрессия опухолевых узлов и разрастание соединительной ткани. При этом, у самок наступает более быстрая перестройка защитных клеточных систем легкого и наблюдается регрессия опухоли.

**Заключение.** Морфологические проявления трийодида свидетельствуют о противоопухолевом влиянии 1,3-диэтилбензимидазолия, о возможности ингибирования эктопического роста саркомы 45 в легком и о высокой реактивности крыс-самок в отношении повреждающего влияния опухоли и скорости компенсации нарушенных легочных структур.

## Ключевые слова:

белые беспородные крысы, саркома 45, 1,3-диэтилбензимидазолиятрийодид, морфология легких

## Для корреспонденции:

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: shikhliarova.a@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>

SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103

Scopus Author ID: 6507723229

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (№ гос. учета НИР 115032420005 от 24.03.2015).

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Для цитирования:

Шихлярова А. И., Трепитаки Л. К., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Непомнящая Е. М., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Сурикова Е. И. Морфологические признаки профилактирующего влияния 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида на эктопический рост саркомы 45 в легком. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3):39-51. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-3>

Статья поступила в редакцию 28.12.2021; одобрена после рецензирования 03.08.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Шихлярова А. И., Трепитаки Л. К., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Непомнящая Е. М., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., 2022.

## MORPHOLOGICAL SIGNS OF THE PROPHYLACTIC EFFECT OF 1,3-DIETHYLBENZIMIDAZOLIUM TRIIODIDE ON THE ECTOPIC GROWTH OF SARCOMA 45 IN THE LUNG

A. I. Shikhlyarova<sup>✉</sup>, L. K. Trepitaki, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, E. M. Nepomnyashchaya, V. A. Bandovkina, I. V. Neskubina, E. I. Surikova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>✉</sup> shikhliarova.a@mail.ru

### Abstract

**Purpose of the study.** An analysis of morphological features of the lung sarcoma 45 ectopic growth in rats of different sexes in course of experimental therapy with 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide.

**Materials and methods.** Studies were carried out on 60 white nonlinear female and male rats weighing 180–220 g with transfusion of sarcoma cells 45 suspension from the subclavian vein into the lung, which resulted in subsequent ectopic tumor growth. At the same time, *per os*, 0.5 ml of an aqueous solution of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide in a single dose of 0.4 mg/kg was administered. Morphological control of the lung tumor growth was carried out in stages, weeks 1 through 8, while assessing visual changes with Axiovert microscope (Carl 44 Zeiss, Germany) as well as with Axiovision 4 image visualization program (Carl Zeiss, Germany).

**Results.** It was found out that, instead of the initial acute phase of blood flow reduction due to introduction of tumor cells resulting in neoplastic growth, activation of the immunity cellular link occurred under the influence of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide along with a compensatory increase in bronchoalveolar structures, regression of tumor nodes and proliferation of connective tissue. At the same time, in females, a more rapid restructuring of the protective cellular systems of the lung occurs, and tumor regression is observed.

**Conclusion.** The morphological manifestations of triiodide indicate the antitumor effect of 1,3-diethylbenzimidazolium on the possibility of inhibiting lung sarcoma 45 ectopic growth and demonstrate a high reactivity of female rats to the damaging effect of the tumor and the rate of disturbed pulmonary structures compensation.

### Keywords:

white outbred rats, sarcoma 45, 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide, lung morphology

### For correspondence:

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior researcher, laboratory of study of malignant tumor pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: shikhliarova.a@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>

SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103

Scopus Author ID: 6507723229

**Funding:** no funding of this work has been held. The work was performed within the framework of the state assignment of National Medical Research Centre for Oncology (No. 115032420005 dated 24.03.2015).

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Shikhlyarova A. I., Trepitaki L. K., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Nepomnyashchaya E. M., Bandovkina V. A., Neskubina I. V., Surikova E. I. Morphological signs of the prophylactic effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide on the ectopic growth of sarcoma 45 in the lung. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 39–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-3>

The article was submitted 28.12.2021; approved after reviewing 03.08.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире с каждым годом увеличивается заболеваемость и смертность от рака. По данным некоторых авторов, число первичных случаев в 2040 г. возрастет на 61,4 %, достигнув 27,5 миллионов [1]. Несмотря на все усилия, направленные на улучшение диагностики и лечения, пятилетняя выживаемость остается низкой для некоторых распространенных видов рака даже в развитых странах, а именно, менее 15 % для рака лёгких и желудка, ещё ниже – для пищевода и поджелудочной железы [2]. Поэтому внимание уделяется не только разработке высокотехнологичных методов хирургического и химиолучевого лечения, но и профилактике, как необходимой стратегии терапии рака [3].

Современная профилактическая медицина включает различные подходы для коррекции нарушений биохимических, генетических, иммунных, нейроэндокринных, энергетических и адаптационных процессов, вызванных ростом злокачественной опухоли. Однако, разработка таких подходов на клеточных линиях рака легкого *in vitro* невозможна, а *in vivo* затруднена ввиду отсутствия перевивного штамма клеток рака легкого человека. Актуальность данного исследования опирается на разработку оригинальных моделей химического канцерогенеза и гематогенной трансплантации супензии живых клеток злокачественной опухоли нелегочного происхождения в ткань легкого. В запатентованной модели был использован перевиваемый опухолевый штамм – саркомы 45, полученный З. Л. Байдаковой в 1949 г. из опухоли, индуцированной диметилбензантраценом в подкожной клетчатке крыс с хорошо известным строением веретеноклеточной саркомы, что позволило в условиях эктопического роста саркомы 45 раскрыть важные патогенетические аспекты, как со стороны поведения опухоли, так и структурно-метаболических преобразований органа-опухоленосителя [4–6]. Кроме того, в патогенезе саркомы 45 у крыс-самок и самцов были установлены гендерные различия в сроках формирования нарушений тканевого гомеостаза легких в отношении гормонального и перекисного метаболизма, состояния гидролитической, фибринолитической, калликреин-кининовой систем [7].

В экспериментах с изучением влияния физических факторов на регуляторные системы мозга, контролирующие гормонально-метаболический статус организма, был проведен морфологический анализ опосредованного противоопухолевого ответа легочной ткани на злокачественную агрессию и оценены возможности компенсаторных структурно-метаболических перестроек, наблюдающихся в процессе ингибирования роста опухоли [8–10].

Вместе с тем, опираясь на данные об использовании для профилактики рака фармакологических биотропных воздействий, необходимо прежде всего отметить роль иммунотерапии [11]. Известно, что опухолевые антигены, которые образуются в результате соматической мутации – неоантигены, могут влиять на реакцию пациента, на иммунотерапию и способствовать уменьшению размеров опухоли [12]. К перспективным препаратам профилактирующего противоопухолевого влияния относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) и препараты с антиоксидантной активностью. Однако применяемые НПВС обладают антиканцерогенной активностью преимущественно в отношении рака толстой кишки. Кроме того, длительное использование традиционных неселективных НПВС ограничивается их токсичностью [13; 14]. Существуют способы профилактики рака путём использования антиоксидантов: β-каротина, витаминов Е, С, селена, свидетельствующие о наличии связи между низкой обеспеченностью организма человека этими микронутриентами и высоким риском развития злокачественных новообразований [15]. Выявлено, что одновременное применение витаминов Е, С, β-каротина и селена расширяет спектр их химиопрофилактической активности. Показана роль микробиоты для организма и его систем, определены механизмы её участия в канцерогенезе и профилактике рака [16].

Важно отметить, что современные тенденции профилактирования роста злокачественных опухолей нацелены на понимание основных патогенетических механизмов нарушения центральной (ЦНС) и периферической (тканевой гомеостаз) регуляции. В таком случае, встает вопрос о перспективности биологической коррекции первичных нарушений со стороны гипоталамо-гипофизарной регуляции, как альтернативного пути нормализации органов-мишеней для профилактирования опухолевого процесса. В частности, при различных раках выявлено нарушение функционирования по регуляторной оси гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы [5; 6; 17; 18]. Риск развития рака, связанный с изменением функции щитовидной железы, обусловлен тем, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в росте, дифференцировке, развитии и обмене веществ [19]. Связываясь с ядерными рецепторами (TRs), гормоны щитовидной железы могут индуцировать или ингибировать транскрипцию генов. На доклинических и клинических моделях неоплазий различных органов были установлены антипролиферативные и противовоспалительные эффекты молекулярного йода, а также выявлен синергетический эффект при сочетании с доксорубицином [20; 21].

При всем многообразии исследований по участию йодсодержащих соединений в профилактике опухолевого роста, отсутствуют представления о гендерных различиях в реализации механизмов ингибирования злокачественного процесса, а также компенсаторных изменениях в органе—опухоленосителе, которые, в первую очередь, могут быть наглядно представлены в категориях морфогенеза. Представляется целесообразным провести поэтапное морфологическое исследование и дать визуальную оценку компенсаторного потенциала ткани легкого, как одного из наиболее поражаемого злокачественным процессом органа. Это позволит определить морфологические критерии обратимости неопластического роста под влиянием йодсодержащего препарата 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида у крыс обоего пола.

**Цель исследования:** поэтапное исследование морфологических особенностей ткани легкого у крыс разного пола при проведении экспериментальной терапии 1,3-диэтилбензимидазолием трийодидом эктопического роста саркомы 45.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проводились на 60 белых нелинейных крысах обоего пола с начальным весом 180–220 г разводки вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/EEC) и приказом Минздрава России № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Моделирование злокачественного процесса в лёгких воспроизводили по методу Сидоренко Ю. С. и др., 2010 г. [4]. Штамм саркомы 45 был любезно предоставлен лабораторией комбинированной терапии опухолей Института экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАН. Для выделения клеток из стандартно растущей у животного-донора саркомы 45 в стерильных условиях вырезали периферическую часть опухоли, 2–3 раза отмывали ее от остатков крови стерильным физиологическим раствором, гомогенизировали, полученную опухолевую кашицу разводили стерильным физиологическим раствором в соотношении 1:5 по объему, вновь гомогенизировали, дважды пропускали через пресс с нейлоновым фильтром и разводили физиологическим раствором в таком же соотношении.

Крысу—реципиента фиксировали на спине, шерсть удаляли в области правой ключицы, кожу смазывали 5 % спиртовым раствором йода. В правую подключичную вену вводили набранную в шприц опухолевую взвесь клеток саркомы 45 в физиологическом рас-

творе (в объеме 0,5 мл на одно животное, в количестве  $2 \times 10^6$  опухолевых клеток). В течение часа после внутривенного введения опухолевых клеток крысам внутрижелудочно вводили водный раствор 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида в разовой дозе 0,4 мг/кг (доза применима только для крыс), по прерывистой схеме: 5 дней – введение препарата, 2 дня – перерыв; продолжительность воздействия 8 недель. Контролем служили животные соответствующего пола и возраста с воспроизведением злокачественного процесса саркомы 45 в лёгких без лечения. Изучение морфологических особенностей ткани лёгкого было проведено у 20 крыс обоего пола без лечения (контрольные группы), а также у 30 самцов и самок крыс на фоне экспериментальной терапии (основные группы).

Морфологическое исследование лёгких у самок и самцов контрольной группы проводили через 1, 2 и 5–6 недель канцерогенеза, поскольку к этим конечным срокам они погибали от выраженной дыхательной недостаточности и кахексии вследствие тотального поражения легких опухолевым процессом. У всех подопытных крыс, получавших экспериментальное лечение, структуру легочной ткани изучали, включая дополнительный срок – через 8 недель от начала терапии, поскольку животные продолжали жить и спустя 1,5 месяца после прекращения лечения. Из эксперимента крыс выводили при помощи ингаляции двуокиси углерода. Для изучения морфологических изменений в легких использовали традиционные методы фиксации материала (10 % нейтральный формалин), парафиновой проводки, окраски срезов толщиной 2–4 мк гематоксилином-эозином и исследованием препаратов (микроскоп Axiovert, Carl 44 Zeiss, с программой визуализации изображений Axiovision 4 Carl Zeiss, Германия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологический контроль легких через 1 неделю после введения опухолевого субстрата свидетельствовал о практически одинаковых для всех контрольных и опытных животных первичных нарушениях кровотока, связанных, прежде всего, с кровенаполнением сосудов и кровоизлияниями (рис. 1).

Выраженными исходными признаками патологических изменений ткани лёгкого служило расширение воздухоносных путей и альвеол, микробцессы, дистелектазы, межуточная пневмония. По-видимому, индуцированная кровоизлиянием свободно-радикальная атака биохимической среды в легком провоцировала разрушение бронхиально-альвеолярного аппарата и способствовала заселению межальвеолярных перегородок опухолевыми клетками.

Сравнительный анализ контрольных препаратов легких у крыс-самок, проведенный через 2 и 5–6 недель моделирования процесса роста саркомы 45, свидетельствовал о разрастании в паренхиме легких широких вихреобразных тяжей опухолевых клеток, образованию крупных конгломератов опухоли в просвете альвеол (рис. 2). В популяции полиморфных клеток саркомы 45 отмечалось доминирование вере-

теноклеточных форм с плотной упаковкой и высоким пролиферативным потенциалом, на что указывали многочисленные фигуры патологических митозов. Тотальное поражение легкого приводило к гибели животных в контроле через 5–6 недель эктопического роста саркомы 45.

По сравнению с контролем в микроструктуре образцов ткани легкого подопытных крыс-самок уже

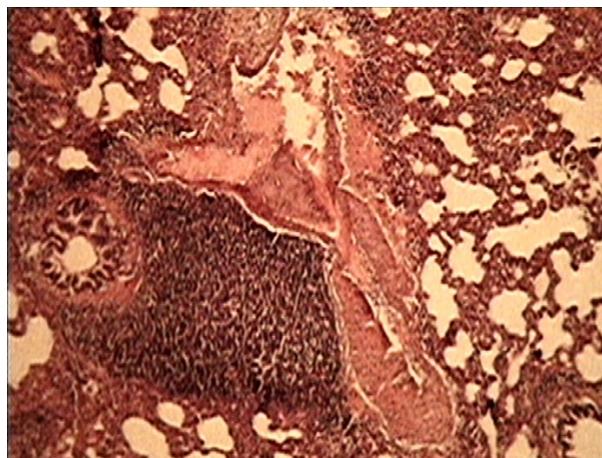


Рис. 1. Фрагмент ткани легкого крыс-самок и самцов на 1-й неделе после трансплантации клеток саркомы 45: кровенаполнение сосудов и кровоизлияния в паренхиму легкого, деструктивно-реактивные изменения эластического и коллагенового каркаса, альвеолярно-энфизематозные расширения. Окр. гематоксилин-эозином, Ув.  $\times 20$ .

Fig. 1. Fragment of lung tissue of female and male rats at the 1st week after transplantation of sarcoma cells 45: blood filling of vessels and hemorrhages in the lung parenchyma, destructive-reactive changes in the elastic and collagen framework, alveolar-enuphymatosus extensions. Staining with hematoxylin-eosin, Magnif.  $\times 20$ .

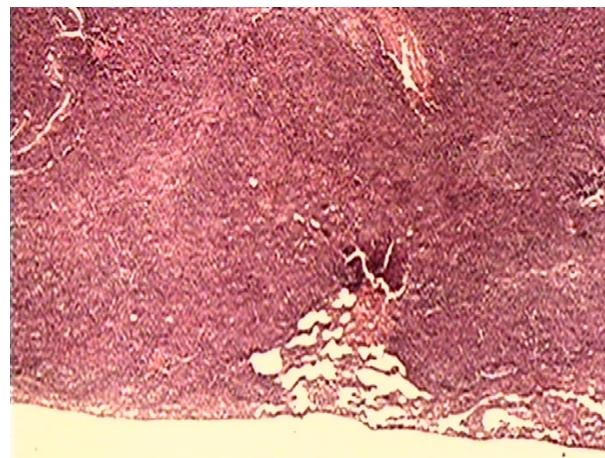


Рис. 2. Фрагмент ткани легкого контрольных (без воздействия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида) крыс-самок на 5–6 неделе после трансплантации клеток саркомы 45: заселение опухолевыми клетками межальвеолярных перегородок и образование крупных конгломератов опухоли. Окр. гематоксилин-эозином, Ув.  $\times 20$ .

Fig. 2. Fragment of lung tissue of control (without exposure to 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide) female rats at 5–6 weeks after transplantation of sarcoma cells 45: colonization of interalveolar septa with tumor cells and the formation of large tumor conglomerates. Staining with hematoxylin-eosin, Magnif.  $\times 20$ .

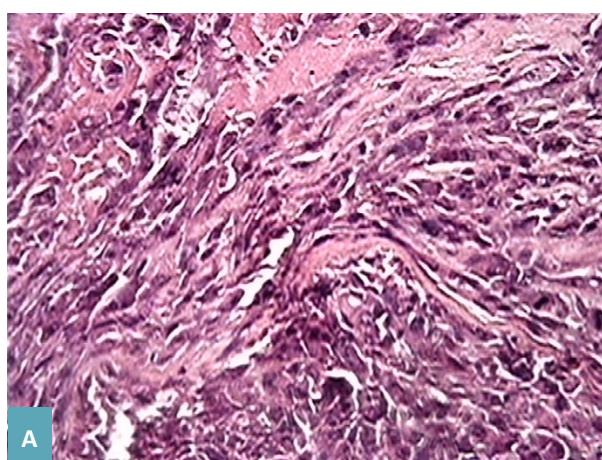
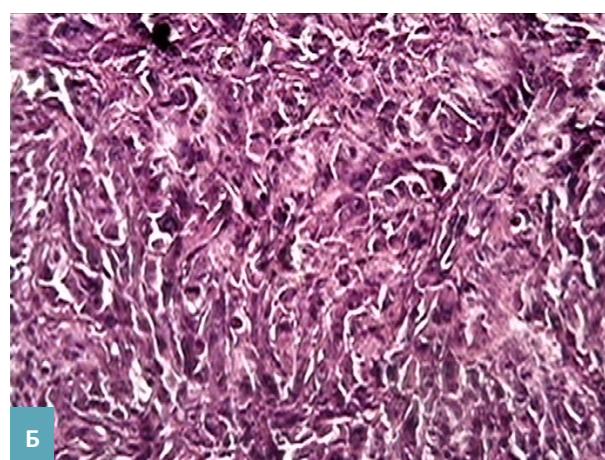


Рис. 3. Пульмональная ткань крыс-самок через 1(а) и 2(б) недели после внутривенного введения клеток саркомы 45 и применения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида. Тяжи типичных веретенообразных опухолевых клеток саркомы. Интенсивный опухолевый рост на границе с сосудами, бронхами и в межальвеолярных перегородках. Окр. гематоксилин-эозином, Ув.  $\times 40$ .

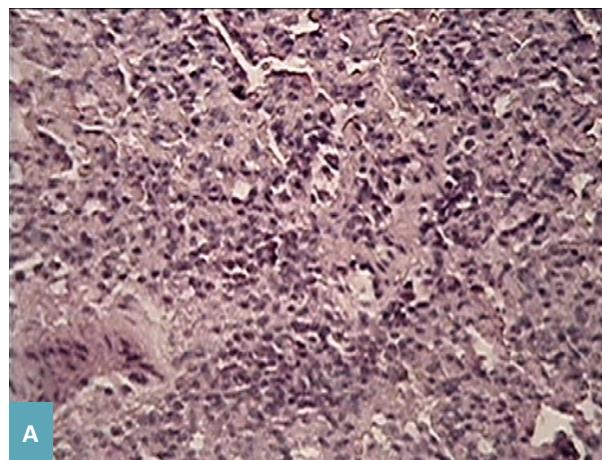
Fig. 3. Pulmonary tissue of female rats 1 (a) and 2 (b) weeks after intravenous administration of sarcoma cells 45 and the use of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide. Strands of typical spindle-shaped tumor cells of sarcoma. Intensive tumor growth at the border with vessels, bronchi and in the interalveolar septa. Hematoxylin-eosin staining, Magnif.  $\times 40$ .



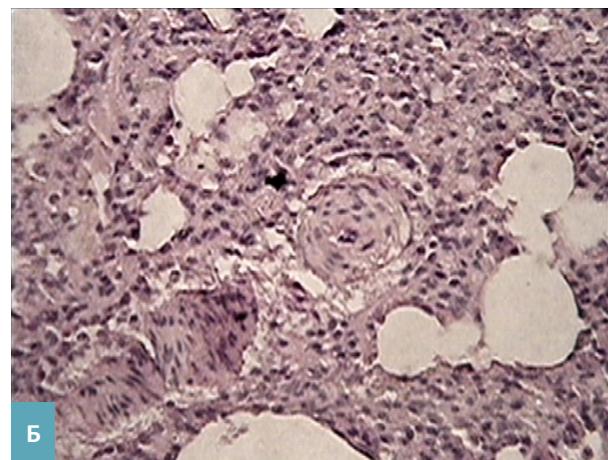
через 1 неделю после трансплантации клеток саркомы 45 с введением 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида выявлялись отличия. Разница заключалась в том, что в половине исследуемых опытных образцов в просвете альвеол можно было наблюдать не только участки кровоизлияний и лимфоцитарную инфильтрацию, но и мелкие группы или отдельные тяжи опухолевых клеток, которые заполняли межальвеолярные пространства (рис. 3). Иными словами, у крыс-самок, получавших 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид, четко зафиксировано более раннее формирование «опухолевой ниши». Можно предположить, что дан-

ный биопрепарат усилил метаболическую перестройку и оказал триггерное влияние, в первую очередь, на более чувствительные центральные механизмы регуляции тканевого гомеостаза легких в отличие от контроля. Это обусловливало более ранний пусковой механизм проникновения опухолевых клеток в легкие у крыс-самок опытной группы по сравнению с контролем.

Через 2 недели от начала воздействия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида у крыс-самок выявлялись четкие признаки повреждения опухолью структуры бронхов с разрушением стенок и образованием опу-



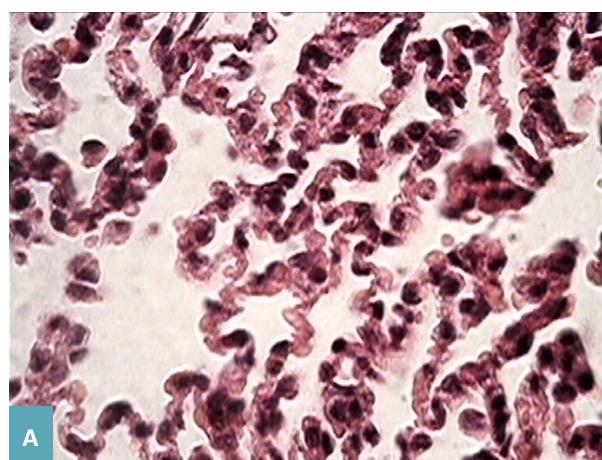
А



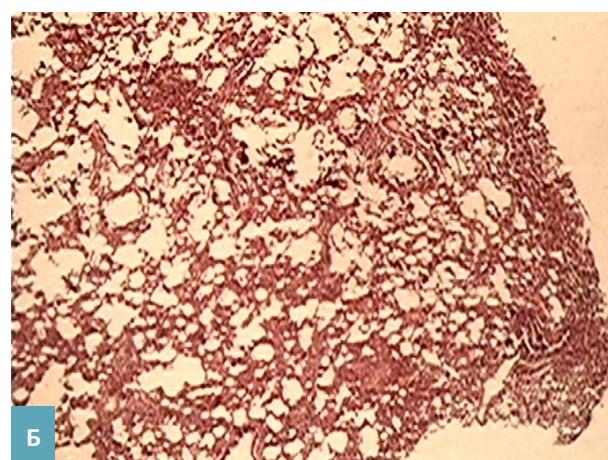
Б

Рис. 4. Ткань легкого у крыс-самок через 5 недель после внутривенного введения клеток саркомы 45 и применения 1,3-диэтилбензимидазолия йодида: а – значительное усиление лимфоцитарной инфильтрации опухолевых очагов, замещение опухолевых клеток рыхлой или плотной соединительной тканью, Ув.  $\times 40$ ; б – участки компенсаторного расширения альвеол. Окр. гематоксилин-эозином, Ув.  $\times 90$ .

Fig. 4. Lung tissue in female rats 5 weeks after intravenous administration of sarcoma cells 45 and the use of 1,3-diethylbenzimidazole iodide: a – significant increase in lymphocytic infiltration of tumor foci, replacement of tumor cells with loose or dense connective tissue, Magnif.  $\times 40$ ; b – areas of compensatory expansion of the alveoli. Hematoxylin-eosin staining, Magnif.  $\times 90$ .



А



Б

Рис. 5. Пульмональная ткань крыс-самок через 8 недель после внутривенного введения клеток саркомы 45 и применения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида: а – резервная извилистость эластических волокон, Ув.  $\times 40$ , б – компенсаторная гипертрофия альвеол. Окр. гематоксилин-эозином, Ув.  $\times 20$ .

Fig. 5. Pulmonary tissue of female rats 8 weeks after intravenous administration of sarcoma cells 45 and the use of 1,3-diethylbenzimidazole triiodide: a – reserve tortuosity of elastic fibers, Magnif.  $\times 40$ , b – compensatory hypertrophy of the alveoli. Hematoxylin-eosin staining, Magnif.  $\times 20$ .

холевых конгломератов, которые визуализировались также и в просветах сосудов. В сформированных опухолях регистрировались значительные участки некроза и отложения фибриновых масс. Опухолевые клетки сохраняли типичную веретеновидную форму, ядра характеризовались обилием фигур патологических митозов, что указывало на их высокий пролиферативный потенциал (рис. 4).

По истечении 5 недель в морфологической картине легких у крыс-самок, получавших 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид, наблюдалась смена характера влияния препарата на тканевой гомеостаз. Эффект кумуляции препарата, по-видимому, способствовал восстановлению тиреоидной регуляции на системном уровне и опосредованным инволютивным изменениям опухолевых узлов. Основные изменения заключались в мобилизации клеточного звена иммунной системы, на что указывало расселение по периферии опухолевого узла гистиоцитов, макрофагов, фибробластов, которые вместе с лимфоцитами проникали в опухолевую ткань и способствовали ее регрессии (рис. 5).

По истечении 8-недельного срока, на заключительном этапе визуализации структурных изменений в легких крыс-самок опытной группы, признаков опухолевого роста отмечено не было, доминировали участки компенсаторного расширения альвеол, которые чередовались с очагами дистелектаза. К функционально значимым признакам перестройки в легком можно было отнести лимфоцитарную инфильтрацию межальвеолярных перегородок. Участниками клеточной регенерации у крыс-самок с выраженным противоопухолевым эффектом являлись фибробlastы,

альвеолоциты II типа, макрофаги и эндотелиоциты кровеносных капилляров. В результате повышения пролиферативной активности нормальных клеточных и тканевых компонентов респираторного отдела стали формироваться альвеолоподобные и железистоподобные структуры, регистрировалось ветвление ложных бронхов, появлялись тяжи эпителиальных клеток. Возможно, что значительная часть этих эпителиальных образований в дальнейшем не будет способна дифференцироваться в новые альвеолы и оставаться в соединительной ткани, которая преобразуется со временем в неполноценный в функциональном отношении «аэрированный» рубец. Однако, отмеченная тенденция структурно-компенсаторных изменений отражает вектор преобразования в постопухолевый период. Также обращало на себя внимание наличие значительных участков эластических волокон с резервной извилистостью околодольковой, междолевой, межсосудистой, перивазальной и перибронхиальной локализации (рис. 6).

С целью сравнительной оценки противоопухолевого действия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида, в разные сроки от начала трансплантации клеток саркомы 45, было целесообразным сопоставить основные структурные события у крыс-самок контрольной и основной групп (табл. 1).

Становится очевидным, что регуляция физиологических функций легкого подчиняется центральным управляющим нейрогуморальным и иммунным механизмам, пусковым фактором которых является 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид. Однако, существующие половые различия в гормональном обес-

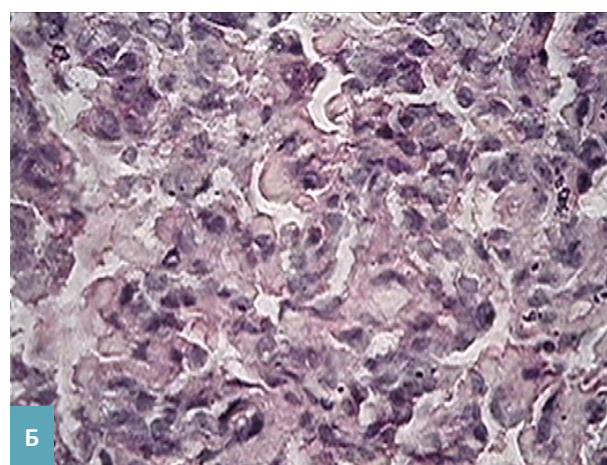
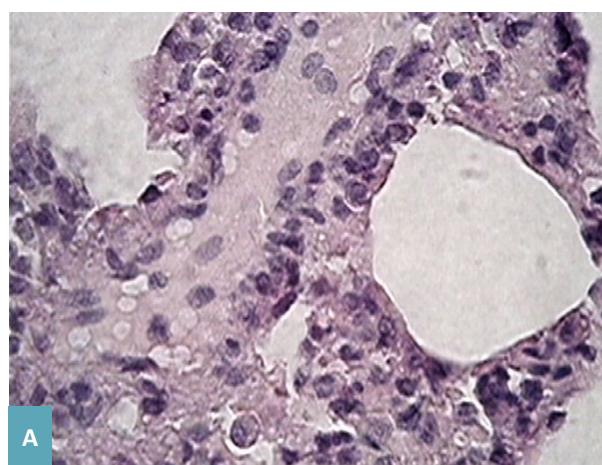


Рис. 6. Пульмональная ткань крыс-самцов через 8 недель после внутривенного введения клеток саркомы 45 и применения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида: а – резервная извилистость эластических волокон, мелкие группы опухолевых клеток с утратой веретено-видной формы, отсутствием признаков пролиферативной активности; б – компенсаторная гипертрофия альвеол. Окр. гематоксилин-эозином, Ув.  $\times 40$ .

Fig. 6. Pulmonary tissue of male rats 8 weeks after intravenous administration of sarcoma 45 cells and the use of 1,3-diethylbenzimidazole triiodide: a – reserve convolution of classical fibers, small groups of tumor cells with loss of fusiform shape, absence of signs of proliferative activity; b – compensatory hypertrophy of the alveoli. Hematoxylin-eosin staining, Magnif.  $\times 40$ .

печении тканевого гомеостаза легких у крыс-самцов и самок имели некоторые отличия по степени и скорости корригирующего влияния экспериментального препарата на восстановление нарушений, вызванных внедрением в легочную ткань злокачественных клеток. Различия состояли в том, что через 5 и даже через 8 недель в исследуемых препаратах легких у крыс-самцов не было тотального исчезновения опухолевых клеток, как у большинства крыс-самок. На этих этапах продолжали встречаться разрозненные мелкие очаги опухолевых клеток, которые имели ослабленный вид в виде «теней» без признаков митотической активности.

Основные гендерные различия представлены для сравнения событий в ткани легкого у крыс обоего пола на одних и тех же этапах морфологического исследования (табл. 2).

Как видно, первоначальное геморрагическое повреждение ткани легкого и формирование крупных опухолевых агрегаций было более выражено у самок, чем у самцов, хотя выход опухолевых клеток из кровеносного русла наступал практически одновременно. Иными словами, несмотря на идентичность стартовых событий, наиболее раннее формирование «опухолевой ниши» проявилось у крыс-самок. Через 5–6 недель связь между регуляторным влиянием

**Таблица 1. Морфологические проявления действия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида у крыс-самок на этапах развития саркомы 45 в лёгком**

**Table 1. Morphological manifestations of the action of 1,3-diethylbenzimidazole triiodide in female rats at the stages of development of sarcoma 45 in the lung**

Контроль / Control	1,3-диэтилбензимидазолия трийодид / 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide
Через 1 неделю / In a week	
Редукция кровотока, обширные кровоизлияния, «остро расширение» альвеол, микроабсцессы, дистелектаз, межуточная пневмония, отсутствие опухолевых клеток / Reduction of blood flow, extensive hemorrhages, "acute dilation" of the alveoli, microabscesses, distelectasis, interstitial pneumonia, absence of tumor cells	Редукция кровотока, обширные кровоизлияния, «острое расширение» альвеол, микроабсцессы, дистелектаз, выход опухолевых клеток и заселение межальвеолярных перегородок / Reduction of blood flow, extensive hemorrhages, "acute expansion" of the alveoli, microabscesses, distelectasis, exit of tumor cells and colonization of the interalveolar septations
Через 2 недели / In 2 weeks	
Развернутые гемодинамические нарушения, скопления опухолевых клеток в просветах сосудов и их перемещение в междольковые и межальвеолярные пространства, формирование тяжей опухолевых клеток / Extensive hemodynamic disorders, accumulation of tumor cells in the lumen of vessels and their movement into the interlobular and interalveolar spaces, formation of strands of tumor cells	Крупные очаги злокачественного роста опухоли с участками некроза и отложениями масс фибрин. Деградация бронхоальвеолярной архитектоники с прорастанием опухоли в просвет бронхов 1 и 2 порядка и кровеносных сосудов / Large foci of malignant tumor growth with areas of necrosis and deposits of fibrin masses. Degradation of bronchoalveolar architectonics with tumor germination into the lumen of the bronchi of the 1st and 2nd order and blood vessels
Через 5 недель / In 5 weeks	
Слияние опухолевых тяжей в крупные конгломераты активно пролиферирующих клеток саркомы 45 / Fusion of tumor strands into large conglomerates of actively proliferating sarcoma cells 45	Генерализованная атака клеточного звена иммунной системы по всей опухоли. Активация макрофагально-гистиоцитарного звена. Разрежение опухолевой ткани с дистрофическими изменениями клеток. Компенсаторная гипертрофия альвеолярных ходов и альвеол / Generalized attack of the cellular link of the immune system throughout the tumor. Activation of the macrophage-histiocytic link. Rarefaction of tumor tissue with dystrophic cell changes. Compensatory hypertrophy of alveolar passages and alveoli
Через 6 недель / In 6 weeks	
Тотальное опухолевое поражение легких. Гибель животных от дыхательной недостаточности / Total tumor lesion of the lungs. Death of animals from respiratory failure	Через 8 недель / In 8 weeks
Через 8 недель / In 8 weeks	
Полная регрессия опухоли. Разрастание молодой соединительной ткани. Компенсаторная извилистость эпителиальных тяжей с формированием железистоподобных структур, расширение альвеол, лимфоцитарная инфильтрация / Complete regression of the tumor. The growth of young connective tissue. Compensatory tortuosity of epithelial strands with the formation of glandular structures, expansion of the alveoli, lymphocytic infiltration	

1,3-диэтилбензимидазолия трийодида и морфологическими признаками роста опухоли у подопытных крыс обоего пола стала приобретать диаметрально противоположную динамику по сравнению с контролем, в котором к этому сроку животные погибли.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, анализ морфологической картины легких показал, что механизмы тканевой сопротивляемости на начальном этапе злокачественного роста в лёгких у крыс-самок оказались менее устойчивы, чем у самцов, несмотря на одинаковые условия введения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида. Однако, у самок с повышенной чувствительностью механизмов гуморально-гормональной регуляции, наступает более быстрая перестройка защитных клеточных систем легкого, которые уже через 5 недель демон-

стрируют выраженное противоопухолевое влияние, а через 8 недель наблюдается полная деструкция и регрессия опухоли. В отличие от самок, микротекстура легкого у крыс-самцов не демонстрирует высокую противоопухолевую реактивность, о чем свидетельствует продолжительное существование остаточных ослабленных опухолевых клеток с нормальными структурами легкого. По-видимому, структурные гендерные особенности противоопухолевого влияния 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида могут указывать на большую толерантность крыс-самцов и высокую реактивность крыс-самок как в отношении повреждающего влияния опухоли, так и в скорости компенсации нарушенных легочных структур. Это согласуется с самыми последними литературными сведениями [22] о том, что молекулярный йод ( $I_2$ ) оказывает множественное и сложное действие на органы, которые его захватывают, не считая его эф-

**Таблица 2. Гендерные особенности морфологической картины ткани легкого у крыс на этапах эктопического роста саркомы под влиянием экспериментальной терапии 1,3-диэтилбензимидазолия трийодидом**  
**Table 2. Gender features of the morphological picture of lung tissue in rats at the stages of ectopic sarcoma growth under the influence of experimental therapy with 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide**

Самки / Female rodents	Самцы / Male rodents
Через 1–2 недели / In 1–2 weeks	
Редукция кровотока, обширные кровоизлияния, острое расширение альвеол, микроабсцессы, дистелектазы, формирование «опухолевых ниш» и массированное заселение опухолевыми клетками межальвеолярных перегородок. Формирование крупных опухолевых агрегаций / Reduction of blood flow, extensive hemorrhages, acute expansion of the alveoli, microabscesses, distelektases, formation of "tumor niches" and massive colonization of interalveolar septa by tumor cells. Formation of large tumor aggregations	Очаговые кровоизлияния, дистрофические изменения бронхоальвеолярных структур, проникновение опухолевых клеток в межальвеолярные перегородки. Формирование опухолевых агрегаций / Focal hemorrhages, dystrophic changes in bronchoalveolar structures, penetration of tumor cells into the interalveolar septa. Formation of tumor aggregations
Через 5–6 недель / In 5–6 weeks	
Тотальная инфильтрация опухолевой ткани иммунными клетками. Активация макрофагально-гистиоцитарного звена. Разряжение опухолевой ткани, дистрофические изменения клеток С45. Компенсаторная гипертрофия альвеол и альвеолярных ходов / Total infiltration of tumor tissue by immune cells. Activation of the macrophage-histiocytic link. Discharge of tumor tissue, dystrophic changes in cells S45. Compensatory hypertrophy of the alveoli and alveolar passages	Участки разрозненных опухолевых клеток, окруженных лимфоидными элементами, разрастание молодой соединительной ткани. На фоне деградации опухоли – активация клеточных элементов соединительной ткани, накопление аморфного содержимого в гипертрофированных альвеолах / Areas of scattered tumor cells surrounded by lymphoid elements, the proliferation of young connective tissue. Against the background of tumor degradation – activation of cellular elements of connective tissue, accumulation of amorphous contents in hypertrophied alveoli
Через 8 недель / In 8 weeks	
Полная регрессия опухоли. Разрастание молодой соединительной ткани. Компенсаторная извилистость эпителиальных тяжей с формированием железистоподобных структур, расширение альвеол, лимфоцитарная инфильтрация / Complete regression of the tumor. The growth of young connective tissue. Compensatory tortuosity of epithelial strands with the formation of glandular structures, expansion of the alveoli, lymphocytic infiltration	Сохранение отдельных групп и единичных ослабленных в виде «теней» опухолевых клеток в межальвеолярных просветах. Значительное укрепление альвеолярных стенок, формирование новых капилляров, компенсаторное увеличение возможностей газообмена / Preservation of individual groups and single tumor cells weakened in the form of "shadows" in the interalveolar lumen. Significant strengthening of the alveolar walls, formation of new capillaries, compensatory increase in gas exchange capabilities

фектов как части гормонов щитовидной железы. Эта химическая форма йода усваивается системой облегченной диффузии, которая эволюционно консервативна, и ее эффекты, по-видимому, опосредуются множеством механизмов и путей. Как окисленный компонент, он непосредственно нейтрализует свободные радикалы, индуцирует экспрессию антиоксидантных ферментов или инактивирует провоспалительные пути. В неопластических клетках  $I_2$  генерирует йодолипиды с ядерными действиями, которые включают активацию путей апоптоза и ингибирование маркеров, связанных с поддержанием стволовых клеток, химиорезистентностью и выживанием. Авторами отмечается, что недавно  $I_2$  был постулирован как иммуномодулятор, который в зависимости от клеточного контекста может действовать как ингибитор или активатор иммунных ответов.

Можно констатировать, что применение 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида у крыс-самцов и самок, в целом, демонстрирует однодиапазонную динамику восстановления структурно-функциональных нарушений, вызванных ростом опухоли. Основная особенность регуляторного влияния 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида, по-видимому, связана с его триггерной ролью в отношении центральных гормональных и иммунных механизмов, определяющих условия среды, несовместимые со злокачественным процессом. В свете современных представлений о процессе канцерогенеза, его теоретических и практических основ с опорой на доказательную базу патоморфоза злокачественных опухолей [23; 24], становится очевид-

ной необходимость углубленного изучения обратимости структурных изменений органа-опухоленосителя в результате включения компенсаторных механизмов системной самоорганизации, опосредующих реализацию противоопухолевого эффекта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, морфологический контроль гематогенной трансплантации и роста саркомы 45 в легком у крыс-самцов и самок в условиях применения йодсодержащего препарата 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида позволил установить фазовый характер перестроек тканевого гомеостаза на протяжении 8 недель от момента начала воздействий. После первоначальной острой фазы редукции кровотока, внедрения опухолевых клеток и неопластического роста под влиянием 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида происходит активация клеточного звена иммунной системы и компенсаторное усиление эластического и коллагенового каркаса бронховоальвеолярных структур, деструкция опухолевых клеток и разрастание соединительной ткани. Процессы компенсаторного восстановления бронховоальвеолярных структур, наращивания мощности дыхательных функций более выражены у крыс-самцов, чем у самок, у которых еще сохраняются участки геморрагических повреждений. Проведенная морфологическая оценка препаратов легкого у крыс-самцов и самок подтверждает роль управляющего фактора для целенаправленного повышения неспецифической и противоопухолевой резистентности.

## Список источников

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Schüz J, Espina C, Wild CP. Primary prevention: a need for concerted action. Mol Oncol. 2019 Mar;13(3):567–578. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12432>
- Di Marco-Crook C, Xiao H. Diet-based strategies for cancer chemoprevention: the role of combination regimens using dietary bioactive components. Annu Rev Food Sci Technol. 2015;6:505–526. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-081114-110833>
- Сидоренко Ю. С., Франциянц Е. М., Ткаля Л. Д. Патент № 2388064 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ воспроизведения злокачественного процесса в эксперименте: № 2008133088/14: заявл. 11.08.2008: опубл. 27.04.2010
- Søgaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jørgensen JOL, Dekkers OM, Sørensen HT. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. Eur J Endocrinol. 2016 Apr;174(4):409–414. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0989>
- Puhr HC, Wolf P, Berghoff AS, Schoppmann SF, Preusser M, İlhan-Mutlu A. Elevated Free Thyroxine Levels Are Associated with Poorer Overall Survival in Patients with Gastroesophageal Cancer: A Retrospective Single Center Analysis. Horm Cancer. 2020 Feb;11(1):42–51. <https://doi.org/10.1007/s12672-019-00374-1>
- Козлова М. Б., Франциянц Е. М., Трепитаки Л. К., Каплиева И. В., Сергостьянц Г. З., Айрапетова Т. Г. и др. Состояние системного гормонального гомеостаза у крыс с трансплантированными в легкое клетками саркомы С-45. Фундаментальные исследования. 2015;(1-8):1605–1610.
- Kit O, Komarova E, Shikhlyarova A, Korobeinikova EP, Vanzha LV, Pozdnyakova V, et al. Pathogenetic substantiation for anti-tumor effectiveness of experimental electromagnetic therapy. 2017;(11):54–63. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2017.11.5463>
- Шихлярова А. И., Шейко Е. А. Патогенез опухоли легких в эксперименте при фотомодифицированной химиотерапии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;(2-2):220–226.

10. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Логинова Л. Н., Протасова Т. П. Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и комплексов незаменимых аминокислот у крыс-опухоленосителей старческого возраста. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>

11. Pulendran B, Davis MM. The science and medicine of human immunology. Science. 2020 Sep 25;369(6511):eaay4014. <https://doi.org/10.1126/science.aay4014>

12. Desrichard A, Snyder A, Chan TA. Cancer Neoantigens and Applications for Immunotherapy. Clin Cancer Res. 2016 Feb 15;22(4):807–812. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3175>

13. Umezawa S, Higurashi T, Komiya Y, Arimoto J, Horita N, Kaneko T, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future. Cancer Sci. 2019 Oct;110(10):3018–3026. <https://doi.org/10.1111/cas.14149>

14. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, Bocchetti M, Ferraro GA, Nicoletti GF, et al. Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. Int J Mol Sci. 2020 Apr 9;21(7):2605. <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>

15. Steward WP, Brown K. Cancer chemoprevention: a rapidly evolving field. Br J Cancer. 2013 Jul 9;109(1):1–7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.280>

16. Шапошников А. В., Дженкова Е. А. Микробиота и рак: Пособие для врачей. Ростов-на-Дону: ООО «Донской издательский дом», 2021.

17. Кит О. И., Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Трепитаки Л. К., Погорелова Ю. А. Особенности тиреоидного статуса при экспериментальном метастазировании в печень. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(11):53–58.

18. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Димитриади С.Н. и др. Влияние роста перевивной меланомы B16/F10 на функционирование гипоталамо-гипофизарно–надпочечниковой и тиреоидной осей организма у самцов и самок мышей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2017;(3-2(195-2)):118–124.

19. Khan SR, Chaker L, Ruiter R, Aerts JGJV, Hofman A, Dehghan A, et al. Thyroid Function and Cancer Risk: The Rotterdam Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Dec;101(12):5030–5036. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2104>

20. Zambrano-Estrada X, Landaverde-Quiroz B, Dueñas-Bocanegra AA, De Paz-Campos MA, Hernández-Alberto G, Solorio-Perusquia B, et al. Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. BMC Vet Res. 2018 Mar 12;14(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1411-6>

21. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. Thyroid. 2013 Aug;23(8):938–946. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0579>

22. Aceves C, Mendieta I, Anguiano B, Delgado-González E. Molecular Iodine Has Extrathyroidal Effects as an Antioxidant, Differentiator, and Immunomodulator. Int J Mol Sci. 2021 Jan 27;22(3):1228. <https://doi.org/10.3390/ijms22031228>

23. Кит О. И., Шапошников А. В. Общий онкогенез. Теории – модели. Ростов-на-Дону. М.: ООО «ИД Меркурий», 2021, 128 с.

24. Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю., Двинских Н. Ю. Патоморфоз опухолей человека. М.: СИМК, 2021, 224 с.

#### References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

2. Schüz J, Espina C, Wild CP. Primary prevention: a need for concerted action. Mol Oncol. 2019 Mar;13(3):567–578. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12432>

3. Di Marco-Crook C, Xiao H. Diet-based strategies for cancer chemoprevention: the role of combination regimens using dietary bioactive components. Annu Rev Food Sci Technol. 2015;6:505–526. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-081114-110833>

4. Sidorenko YuS, Franziants EM, Tkalya LD. Patent No. 2388064 C1 Russian Federation, IPC G09B 23/28. Method of reproduction of the malignant process in the experiment: No. 2008133088/14: application 11.08.2008: publ. 27.04.2010. (In Russ.).

5. Søgaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jørgensen JOL, Dekkers OM, Sørensen HT. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. Eur J Endocrinol. 2016 Apr;174(4):409–414. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0989>

6. Puhr HC, Wolf P, Berghoff AS, Schoppmann SF, Preusser M, Ilhan-Mutlu A. Elevated Free Thyroxine Levels Are Associated with Poorer Overall Survival in Patients with Gastroesophageal Cancer: A Retrospective Single Center Analysis. Horm Cancer. 2020 Feb;11(1):42–51. <https://doi.org/10.1007/s12672-019-00374-1>

7. Kozlova MB, Frantsiyants EM, Trepitaki LK, Kaplieva IV, Sergostiyants GZ, Ayrapetova TG, et al. State of hormonal homeostasis system in rats with S45 sarcoma cells transplanted to lungs. Fundamental Research. 2015;(1-8):1605–1610. (In Russ.).

8. Kit O, Komarova E, Shikhlyarova A, Korobeinikova EP, Vanzha LV, Pozdnyakova V, et al. Pathogenetic substantiation for anti-tumor effectiveness of experimental electromagnetic therapy. 2017;(11):54–63. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2017.11.5463>

9. Shikhlyarova AI, Sheiko EA. Pathogenesis tumors of the lung in the experiment at photomodification chemotherapy. International Journal of Applied and Basic Research. 2016;(2-2):220–226. (In Russ.).

10. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Loginova LN, Protasova TP. The effects of combined action of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and complexes of essential amino acids in tumor-bearing rats of old age. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>

11. Pulendran B, Davis MM. The science and medicine of human immunology. *Science*. 2020 Sep 25;369(6511):eaay4014. <https://doi.org/10.1126/science.aay4014>

12. Desrichard A, Snyder A, Chan TA. Cancer Neoantigens and Applications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb 15;22(4):807–812. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3175>

13. Umezawa S, Higurashi T, Komiya Y, Arimoto J, Horita N, Kaneko T, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future. *Cancer Sci*. 2019 Oct;110(10):3018–3026. <https://doi.org/10.1111/cas.14149>

14. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, Bocchetti M, Ferraro GA, Nicoletti GF, et al. Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 9;21(7):2605. <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>

15. Steward WP, Brown K. Cancer chemoprevention: a rapidly evolving field. *Br J Cancer*. 2013 Jul 9;109(1):1–7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.280>

16. Shaposhnikov AV, Dzhenkova EA. *Microbiota and Cancer: Manual for Physicians*. Rostov-on-Don: LLC "Don Publishing House", 2021. (In Russ.).

17. Kit OI, Kaplieva IV, Frantsiyants EM, Trepitaki LK, Pogorelova YuA. Characteristics of thyroid status in experimental liver metastasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(11):53–58. (In Russ.).

18. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Cheryarina ND, Dimitriadi SN, et al. Influence of transplantable B16/F10 melanoma growth on hypothalamic-pituitary-adrenal and thyroid axes in male and female mice. *Proceedings of higher educational institutions. North Caucasian region. Natural Sciences*. 2017;(3-2(195-2)):118–124. (In Russ.).

19. Khan SR, Chaker L, Ruiter R, Aerts JGJV, Hofman A, Dehghan A, et al. Thyroid Function and Cancer Risk: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):5030–5036. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2104>

20. Zambrano-Estrada X, Landaverde-Quiroz B, Dueñas-Bocanegra AA, De Paz-Campos MA, Hernández-Alberto G, Solorio-Perusquia B, et al. Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. *BMC Vet Res*. 2018 Mar 12;14(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1411-6>

21. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid*. 2013 Aug;23(8):938–946. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0579>

22. Aceves C, Mendieta I, Anguiano B, Delgado-González E. Molecular Iodine Has Extrathyroidal Effects as an Antioxidant, Differentiator, and Immunomodulator. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 27;22(3):1228. <https://doi.org/10.3390/ijms22031228>

23. Kit OI, Shaposhnikov AV. *General carcinogenesis. Theories – models*. Rostov-on-Don. Moscow: LLC "ID Mercury", 2021, 128 p. (In Russ.).

24. Lushnikov EF, Abrosimov AYu, Dvinskikh NYu. *Pathomorphosis of human tumors*. Moscow: SIMK, 2021, 224 p. (In Russ.).

---

#### Информация об авторах:

Шихлярова Алла Ивановна ✉ – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

Трепитаки Лидия Константиновна – младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Непомнящая Евгения Марковна – д.м.н., профессор, врач-патологоанатомат патологоанатомического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Бандовкина Валерия Ахтамовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

**Information about authors:**

Alla I. Shikhlyarova ✉ – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior researcher, laboratory of study of malignant tumor pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

Lidiya K. Trepitaki – researcher assistant at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Evgeniya M. Nepomnyashchaya – Dr. Sci. (Med.), professor, pathologist of the pathology department of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

**Вклад авторов:**

Шихлярова А. И. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста;

Трепитаки Л. К. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных;

Франтиянц Е. М. – концепция и дизайн исследования;

Каплиева И. В. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование;

Непомнящая Е. М. – сбор, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;

Бандовкина В. А. – написание текста;

Нескубина И. В. – техническое редактирование;

Сурикова Е. И. – научное редактирование.

**Authors contribution:**

Shikhlyarova A. I. – collection, analysis and interpretation of data, text writing;

Trepitaki L. K. – research concept and design, collection, analysis and interpretation of data;

Frantsiyants E. M. – research concept and design;

Kaplieva I. V. – research concept and design, scientific editing;

Nepomnyashchaya E. M. – collection, analysis and interpretation of data, scientific editing;

Bandovkina V.A. – text writing;

Neskubina I. V. – technical editing;

Surikova E. I. – scientific editing.



## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-4>

# ВЛИЯНИЕ КСЕНОН-КИСЛОРОДНЫХ ИНГАЛЯЦИЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

В. И. Потиевская<sup>1</sup>, Г. Р. Абузарова<sup>1,2</sup>, Р. Р. Сарманаева<sup>1</sup>, А. В. Лобода<sup>3</sup>, М. Б. Потиевский<sup>1</sup>✉, С. В. Кузнецов<sup>1</sup>, А. Д. Каприн<sup>1,4,5</sup>

1. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

2. РМАНПО, г. Москва, Российская Федерация

3. МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

4. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация

5. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ [mikhailpotihevsky@yandex.ru](mailto:mikhailpotihevsky@yandex.ru)

## Резюме

**Цель исследования.** Оценить влияние ксенон-кислородных ингаляций на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом.

**Материалы и методы.** Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния ингаляции ксенон-кислородной смеси на ЭКГ, АД и ЧСС у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне медикаментозного лечения. 48 пациентов основной группы дважды в сутки в течение 7 визитов получали ингаляции ксенон-кислородной смеси, содержащей 50 % ксенона и 50 % кислорода, 47 пациентов контрольной группы получали кислородно-воздушные ингаляции, содержащие 50 % кислорода. Оценивался также уровень интенсивности боли по нумерологической оценочной шкале и удовлетворенность пациентов по данным опроса.

**Результаты.** Значимых негативных влияний ксенона на показатели электрокардиограммы выявлено не было. В основной группе в отличие от контрольной не увеличивалась дисперсия интервала QT. Отмечались разнонаправленные изменения зубца Т как в основной, так и в контрольной группе без клинической симптоматики. Ксенон не оказывал существенного влияния на ЧСС, но снижал систолическое и диастолическое АД. В основной группе отмечалось значимое снижение уровня боли с 50 [40; 60] до 40 % [25; 50];  $p < 0,05$ , в контрольной группе изменения уровня боли были недостоверными. Удовлетворенность пациентов в группе ксенона составила 71 %, а в контрольной группе – 11 %;  $p = 0,0001$ .

**Заключение.** Ксенон-кислородные ингаляции не оказывают негативных побочных влияний на показатели электрокардиограммы, АД и ЧСС у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом. Включение ксенона в комплексную терапию повышает эффективность лечения боли и удовлетворенность пациентов.

## Ключевые слова:

сердечно-сосудистая система, онкология, лечение хронического болевого синдрома, ксенон, электрокардиограмма, интервал QT, артериальное давление

## Для корреспонденции:

Потиевский Михаил Борисович – врач-ординатор, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

E-mail: [mikhailpotihevsky@yandex.ru](mailto:mikhailpotihevsky@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-8295>

SPIN: 8127-1917, AuthorID: 1125485

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Для цитирования:

Потиевская В. И., Абузарова Г. Р., Сарманаева Р. Р., Лобода А. В., Потиевский М. Б., Кузнецов С. В., Каприн А. Д. Влияние ксенон-кислородных ингаляций на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 52–66. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-4>

Статья поступила в редакцию 03.02.2022; одобрена после рецензирования 02.08.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Потиевская В. И., Абузарова Г. Р., Сарманаева Р. Р., Лобода А. В., Потиевский М. Б., Кузнецов С. В., Каприн А. Д., 2022.

## EFFECT OF XENON-OXYGEN INHALATIONS ON FUNCTIONAL STATUS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN ONCOLOGICAL PATIENTS SUFFERING CHRONIC PAIN SYNDROME

V. I. Potievskaya<sup>1</sup>, G. R. Abuzarova<sup>1,2</sup>, R. R. Sarmaneva<sup>1</sup>, A. V. Loboda<sup>3</sup>, M. B. Potievskiy<sup>1✉</sup>, S. V. Kuznetsov<sup>1</sup>, A. D. Kaprin<sup>1,4,5</sup>

1. P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

2. Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

3. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

4. National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

5. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ [mikhailpotievsky@yandex.ru](mailto:mikhailpotievsky@yandex.ru)

### Abstract

**Purpose of the study.** Assessment of xenon-oxygen inhalations effect on functional status of cardiovascular system in oncological patients with chronic pain syndrome.

**Materials and methods.** Randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial with assessment of xenon-oxygen inhalations effect on electrocardiogram, blood pressure and heart rate was performed in oncological patients with chronic pain syndrome received analgetic drug therapy. 48 of them were in the main group and received xenon-oxygen-air mixture containing 50 % xenon and 50 % oxygen twice a day during 7 visits, and other 47 were in control group and received oxygen-air mixture containing 50 % oxygen. Level of pain severity according to numerical rating scale and satisfaction of patients on the base of questionnaire were also assessed.

**Results.** No significant negative effects of xenon on electrocardiogram were revealed. In the main group alike the control group the QT intervals did not increase. There were multidirectional changes of T-wave without clinical symptoms in main and control groups. Xenon had no influence on heart rate but lead to statistically significant systolic and diastolic blood pressure decrease. Pain severity was significantly alleviated in the main group from 50 [40; 60] to 40 [25; 50];  $p < 0,05$ . Satisfaction of the patients in xenon group was 71 % vs 11 % in control group;  $p = 0,0001$ .

**Conclusion.** Xenon-oxygen inhalations had no negative side effects on electrocardiogram, blood pressure and heart rate in oncological patients with chronic pain syndrome. Xenon inclusion in complex therapy increased effectiveness of pain treatment and satisfaction of the patients.

### Keywords:

cardiovascular system, oncology, chronic pain treatment, xenon, electrocardiogram, QT interval, arterial blood pressure

### For correspondence:

Mikhail B. Potievskiy – resident at the P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation.

Address: 3 2nd Botkinsky ave., Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: [mikhailpotievsky@yandex.ru](mailto:mikhailpotievsky@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-8295>

SPIN: 8127-1917, AuthorID: 1125485

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Potievskaya V. I., Abuzarova G. R., Sarmaneva R. R., Loboda A. V., Potievskiy M. B., Kuznetsov S. V., Kaprin A. D. Effect of xenon-oxygen inhalations on functional status of cardiovascular system in oncological patients suffering chronic pain syndrome. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 52-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-4>

The article was submitted 03.02.2022; approved after reviewing 02.08.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблемы сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических пациентов приобретают все большую актуальность в связи с возросшей продолжительностью жизни больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) и совершенствованием методов лечения в онкологии и паллиативной медицине.

Хронический болевой синдром представляет собой актуальную проблему у пациентов с опухолями различной локализации [1]. Обычно для купирования боли используются парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и опиоиды. Кроме того, для адьювантной терапии могут применяться кортикоステроиды, антидепрессанты, габапентиноиды и противосудорожные средства.

Несмотря на разработанную стратегию лечения боли, около 20–30 % пациентов не удается достигнуть купирования болевого синдрома или снизить интенсивность боли до приемлемого уровня [2]. Кроме того, использование опиоидов ограничивается их побочными негативными эффектами и возникновением гиперальгезии. В связи с этим возникает необходимость использования дополнительных обезболивающих средств. В то же время при назначении обезболивания в составе комбинированного лечения злокачественных опухолей не учитывается потенциальная кардиотоксичность лечения и его влияние на показатели гемодинамики и ЭКГ. Часто пожилой возраст, наличие факторов риска и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии приводят к повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных. Поэтому идеальный анальгетик не должен негативно влиять на сердечно-сосудистую систему и, в оптимальном варианте обладать кардиопротекторным действием.

Этим условиям в полной мере удовлетворяет благородный газ ксенон, который используется в медицине с 80-ых годов прошлого века, обладает анальгезирующим эффектом и может применяться в качестве дополнения при лечении острого и хронического болевого синдрома [3].

Сегодня известны многочисленные эффекты ксенона на организм человека. Одним из главных лечебных эффектов медицинского ксенона является его способность уже в малых концентрациях вызывать анальгезию, которая наступает через несколько глубоких вдохов газовой смеси, содержащей 70 % Хе. Через 1–2 минуты, болевой порог возрастает в 2 раза [4]. В качестве анальгетика ксенон чаще всего используют при концентрации от 25 % до 50 %. Сфера применения ксенона достаточно широка: купирование ангинозных приступов, обезболивание перевязок у пациентов с ожогами, послеоперационное обезболивание, сто-

матологическая практика [5, 6]. Показано также благоприятное влияние ксенона на центральную нервную систему, в частности, выявлено значимое нарастание медленно-волновой ритмики и снижение ЭЭГ-мощности альфа-ритма во время процедуры и после нее, а также перераспределение зон активности в головном мозге, что характерно для физиологического сна [7].

Выгодной отличительной чертой ксенона по сравнению галогенсодержащими средствами для ингаляционного наркоза является отсутствие кардиотоксического эффекта, даже при МАК более 1 [8]. По данным ряда работ [6; 8; 9] показано, что ксенон обеспечивает стабильную гемодинамику. В литературе высказывается мнение, что ксенон является лучшей на сегодняшний день альтернативой в кардиоанестезиологии [8].

По данным, полученным в исследованиях отечественных авторов [10], ксенон не создает основы для возникновения поздних желудочковых потенциалов, что свидетельствует об отсутствии у него скрытого аритмогенного действия. Показано, что ксенон не увеличивает интервал QT и не вызывает аритмий у добровольцев и у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний [11].

**Цель исследования:** изучение действия ксенон-кислородных ингаляций на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у онкологических больных с хроническим болевым синдромом. В задачи исследования входила оценка изменений ЭКГ и основных гемодинамических параметров на фоне ингаляций ксенон-кислородной смеси, а также оценка анальгетического эффекта ксенона и его роль в мультиmodalной анальгетической терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Московского научного исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (выписка из протокола № 166 от 27.03.2018 г.). Было выдано разрешение на проведение клинического исследования № 006621 от 24.04.2018 г. Министерством здравоохранения РФ. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией и местным советом по этике (МНИОИ им. П. А. Герцена).

В исследование были включены 95 онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом от 18 до 85 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании

**Критерии включения:**

1. Наличие болевого синдрома, связанного с онкологическим заболеванием либо последствиями его лечения;
2. Исходная интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале (НОШ) 30 и более;
3. В случае применения опиоидных анальгетиков дозы, эквивалентные не более 120 мг перорального морфина;
4. Общее физическое состояние от 50 до 100 % по шкале Карновского и не более 3 баллов по шкале ECOG;
5. Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 6 мес.

**Критерии невключения:**

1. Общее физическое состояние ниже 50 % по шкале Карновского и / или более 3 баллов по ECOG;
2. Ургентные состояния;
3. Первичные заболевания головного мозга, травмы головы, метастатическое поражение центральной нервной системы в анамнезе или в настоящее время;
4. Состояния, сопровождающиеся тяжелыми двигательными и координационными расстройствами, когнитивными и/или тазовыми нарушениями;
5. Гипертермия;
6. Кахексия;
7. Применение ингибиторовmonoаминооксидазы (MAO) в настоящее время или в течение 8 недель до скрининга;
8. Пациенты, перенесшие большое хирургическое вмешательство, потребовавшее анестезиологического пособия в предшествующие 4 недели или любое хирургическое вмешательство, включая биопсию органов, в предшествующие 2 недели до скрининга;
9. Плохо контролируемая артериальная гипертензия (АД > 140/90 мм рт. ст. на фоне лечения) и/или брадикардия (менее 55 ударов в минуту) в предшествующие 7 дней до скрининга;

**Критерии исключения из исследования:**

1. Тяжёлые побочные явления от проводимой терапии препаратом;
2. Отказ пациента от продолжения участия в исследовании;
3. Индивидуальная непереносимость ингаляционной газовой смеси;
4. Нарушение протокола пациентом или исследователем;
5. Смерть.

После скрининга пациентов проводилось двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Рандомизация проводилась с помощью списка случайных чисел, сгенерированного в программе RStudio при помощи языка программи-

рования R. Согласно списку рандомизации, пациенты получали либо ксенон-кислородную, либо кислородно-воздушную смесь.

С целью максимальной объективизации первичной конечной точки, ни врач-исследователь, ни пациент не имели доступа к коду лечебного назначения. Заслепление производилось таким образом, что при необходимости раскрытия рандомизационного кода отдельного субъекта исключалось раскрытие рандомизационного кода в целом.

Препарат исследования, а также плацебо поступали в центр в готовом для использования в макированном виде. Распределение препарата исследования/плацебо по пациентам проводилось централизованно. В исследовательский центр предоставлялась информация о соответствии номера упаковки препарата/плацебо конкретному субъекту исследования.

Испытуемые были разделены на две группы. В первой группе (48 человек) пациенты наряду с медикаментозной терапией в течении исследования проходили сеансы ингаляции ксенон-кислородной смеси, содержащей 50 % ксенона и 50 % кислорода. Во второй группе (47 человек), группе контроля, пациенты в таких же условиях проходили сеансы ингаляции кислородно-воздушной смеси, содержащей 50 % кислорода. Исследование предполагало девять визитов пациентов. На 0 визите проводились физикальное и лабораторное обследования, оценка жизненно важных показателей, электрокардиография (ЭКГ), оценка интенсивности боли по нумерологической оценочной шкале (НОШ), оценивались соответствия критериям включения/невключения и осуществлялась рандомизация.

После рандомизации пациента, номер пациента сообщался исследователю-фармацевту, который по номеру рандомизации определял в какую группу попал пациент и в зависимости от этого устанавливал соответствующий баллон в аппарат КТК-01<sup>1</sup>, при помощи которого проводилась ингаляция. Исследователем в дыхательный контур аппарата подавался выбранный газ в объеме 4 л. Процедура ингаляции проводилась во время 1–7 визитов ежедневно в течение недели по 1 ингаляции в день. Длительность ингаляции газовой смесью составляла 8–10 минут. Концентрации газов в дыхательной смеси (кислорода и ксенона) контролировались с помощью газоанализатора ГКМ-03-ИНСОВТ.

<sup>1</sup> КТК-01 – контур ксеноновый терапевтический ингаляционный (РУ ФСР 2009/06037), который серийно выпускается ООО «Ксе-Мед». В составе контура применяется герметичная лицевая маска. Работа на КТК01 обеспечивается официально утвержденной Росздравнадзором новой медицинской технологией ФС № 2010/227 «Метод коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки КсеМед®» от 17.06.2010 г.

Период последующего наблюдения включал в себя два визита. В эти визиты проводилась ЭКГ, оценка интенсивности боли по НОШ, оценка удовлетворённости лечением (удовлетворён/не удовлетворён), измерялись АД и ЧСС.

Анализ ЭКГ проводился по стандартной методике с определением основных показателей амплитуд зубцов и продолжительности интервалов. Выполнялась оценка наличия изменений реполяризации миокарда (0 – отсутствие, 1 – умеренное, 2 – значительное). Было принято, что умеренные изменения реполяризации присутствуют, если наблюдается изменение зубца Т – слаженность или слабовыраженность (до 1 мм) при отсутствии депрессии или элевации сегмента ST больше чем на 0,1 милливолт. Значительными изменениями считались при превышении этих значений.

Проводилась также оценка дисперсии QT (мс). Дисперсия QT – это разница между максимальными и минимальными значениями QT интервала, измеренного в 12 стандартных отведений ЭКГ:  $D_{QT} = QT_{max} - QT_{min}$ .

QT корректированный рассчитывался по формуле Базетта при ЧСС от 60 уд/мин до 100 уд/мин и по формуле Фрамингема при ЧСС ниже 60 или выше 100 уд/мин.

Формула Базетта:  $QTc = QT / (\sqrt{RR})$

Формула Фрамингема:  $QTc = QT + 0,154 \times (1 - RR)$

Уровень интенсивности болевого синдрома оценивали по НОШ, удовлетворенность пациентов – по данным опроса после проведения курса лечения.

Сравнивались данные, полученные на 0 и 9 дни внутри группы контроля и внутри группы ксенона. Проверка на нормальность распределения осуществлялась при помощи критерия Шапиро-Уилка,  $p < 0,05$ .

**Таблица 1. Распределение больных по полу, возрасту, нозологиям и особенностям медикаментозного лечения болевого синдрома в группе ксеноновой терапии и контрольной группах**

**Table 1. Distribution of patients by gender, age, nosologies and features of drug treatment of pain syndrome in the xenon therapy group and control groups**

Характеристика пациентов / Characteristics of patients	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	Контрольная группа / Control group
	Количество / Quantity	Количество / Quantity
Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer	12	5
Рак предстательной железы / Prostatic cancer	8	2
Рак молочной железы / Breast cancer	10	17
Мужчины / Males	21	15
Женщины / Females	27	32
Принимавшие опиаты / Opioid supplemented patients	25	27
Не принимавшие опиаты / Opioid not supplemented patients	23	20
Принимавшие НПВС / NSAIDs supplemented patients	24	20
Не принимавшие НПВС / NSAIDs not supplemented patients	24	27
До 45 лет / Under 45 y.o.	8	12
От 45 до 65 лет /from 45 to 46 y.o.	20	13
Старше 65 лет / Older than 65	20	22
Гипертоническая болезнь / Hypertensive disease	7	6
ИБС / IHD	2	2
Атеросклеротический кардиосклероз / Atherosclerotic cardiosclerosis	1	0
Хроническая сердечная недостаточность / Congestive heart failure	2	0
Наджелудочковые тахиаритмии / Supraventricular arrhythmias	1	1
Всего пациентов / Total of patients	48	47

Для анализа полученных данных по количественным параметрам применялся парный Т-критерий Стьюдента в случае нормального распределения случайных величин,  $p < 0,05$ . В тех случаях, когда распределение отличалось от нормального хотя бы в одной из сравниваемых выборок применялся непараметрический критерий Вилкоксона,  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде медианы, 1 и 3 квартилей. Сравнение показателя удовлетворенности пациентов обезболиванием между группами проводилось при помощи критерия  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ , в случаях, когда ожидаемое значение было менее 5, применялся точный тест Фишера,  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 13 и Rstudio при помощи языка программирования R.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате скрининга было отобрано 95 пациентов. Распределение больных по полу, возрасту, нозологиям и особенностям медикаментозного лечения болевого синдрома представлено в таблицах 1 и 2.

Группы не различались по наличию сердечно-сосудистых заболеваний и половозрастному составу (точный тест Фишера, критерий  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ). Различия внутри групп по характеристикам пациентов можно считать ограничением данного исследования.

Группы не различались по применяемым опиоидным анальгетикам, но были выявлены различия по дозировкам трамадола, точный тест Фишера,  $p < 0,05$ , что является ограничением данного исследования.

Одной из наших задач являлось определение наличия влияния терапии ксеноном на показатели ЭКГ (табл. 3). На фоне проведения ингаляций ксенон-кислородной смеси по большинству показателей ЭКГ отсутствовали какие-либо существенные изменения. Это говорит о безопасности ксенона, который не вызывал значимых нарушений ритма и проводимости. Ингаляции ксенона не приводили к удлинению QTc, что особенно важно для пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, в том числе принимающих препараты, увеличивающие продолжительность потенциала действия. Дисперсия QT не менялась в группе пациентов, получавших ксенон-кислородные ингаляции, но увеличивалась к концу наблюдения в контрольной группе. Имело место также уменьшение амплитуды зубца T1 в V1, V3, V6 и увеличение амплитуды зубца T в V2. Положение сегмента ST относительно изолинии не изменилось в обеих группах пациентов.

В группе контроля снижалась амплитуда T V3 и TV6 и увеличивалась амплитуда T1. В целом, значимых изменений реполяризации не отмечалось, сохранялись наблюдаемые исходно умеренные нарушения. Нарушений ритма и проводимости выявлено не было.

Отдельно были проанализированы изменения ЭКГ в подгруппах пациентов, получавших опиоиды и без терапии опиоидами, как в группе ксеноновой терапии, так и в контрольной группе.

В группе пациентов, получавших ксеноновую терапию и опиоиды, наблюдалось значимое снижение ЧСС с 74,5 [71,5; 83,5] до 74 [70,5; 83,75] уд/мин, амплитуды зубцов T1 с 2 [1; 2] до 1 [1; 2] мм и TV3 с 4 [3; 5]

Таблица 2. Распределение пациентов по типу проводимой опиоидной анальгезии  
Table 2. Distribution of patients by type of opioid analgesia

	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	Контрольная группа / Control group	
		Количество / Quantity	Количество / Quantity
Морфин 120 мг / Morphine 120 mg	1	0	
Фентанил 25 мг / Fentanyl 25 mg	1	2	
Трамадол всего / Tramadol overall	27	22	
Трамадол 50 мг / Tramadol 50 mg	1	4	
Трамадол 100 мг / Tramadol 100 mg	12	7	
Трамадол 150 мг / Tramadol 150 mg	1	1	
Трамадол 200 мг / Tramadol 200 mg	7	9	
Трамадол 300 мг / Tramadol 300 mg	5	1	
Трамадол 400 мг / Tramadol 400 mg	1	0	
Всего / Overall	29	24	

**Таблица 3. Изменения электрокардиограммы у пациентов, получавших ксенон-кислородные ингаляции**  
**Table 3. Electrocardiogram changes in patients receiving xenon-oxygen inhalations**

Показатели / Indications	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therap			Контрольная группа / Control group		
	0 визит / 0 admission	9 визит / 9 <sup>th</sup> admission	p	0 визит / 0 admission	9 визит / 9 <sup>th</sup> admission	p
QTc, мс / QTc, ms	427 [407; 442]	423 [408; 436]	0,5006	418 [407; 436]	421 [401; 432]	0,8546
PQ, мс / PQ, ms	150 [140; 160]	150 [137,5; 170]	0,6948	150 [140; 170]	150 [140; 170]	0,5703
QRS, мс / QRS, ms	80 [80; 90]	80 [80; 90]	0,6139	80 [80; 90]	80 [80; 90]	0,9238
TI, мм / TI, mm	2 [1; 2]	1 [1; 2]	0,6353	1 [1; 2]	2 [1; 2]	0,9778
TII, мм / TII, mm	2 [1; 2,25]	2 [1; 3]	0,7697	2 [1; 3]	2 [1; 2]	0,8231
TIII, мм / TIII, mm	1 [0,5; 1]	1 [0,375; 1]	0,465	1 [0,5; 1]	1 [0; 1]	0,8455
TaVL, мм / TaVL, mm	1 [0,5; 1,25]	1 [0,5; 1]	0,7295	1 [0; 1]	1 [0,25; 2]	0,6951
TaVF, мм / TaVF, mm	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,7861	1 [0,75; 2]	1 [1; 2]	0,3619
TV1, мм / TV1, mm	0,5 [-1; 1]	0 [-1; 1]	0,9751	0,5 [-1; 0,75]	-0,5 [-1; 1]	0,8242
TV2, мм / TV2, mm	2 [1; 4]	3 [2; 3]	0,6377	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,5716
TV3, мм / TV3, mm	3,5 [2; 5]	3 [2; 4]	0,7303	4 [3; 5]	3 [2; 5]	0,03901
TV4, мм / TV4, mm	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,6123	3 [2; 5]	3 [2; 4]	0,1597
TV5, мм / TV5, mm	3 [2; 4,5]	3 [1,75; 4]	0,4316	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,4884
T6, мм / T6, mm	3 [2; 3,5]	2 [1; 3]	0,694	3 [2; 4]	2 [2; 3]	0,0472
Дисперсия QT, мс / QT dispersion, ms	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,997	0 [0; 1]	1 [0; 1]	0,4777
Изменения реполяризации миокарда, баллы / Myocardial repolarization changes, points	1 [1; 2]	1 [1; 1]	0,3433	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,4238

Примечание: при сравнении двух выборок с нормальным распределением использовался парный Т-критерий Стьюдента. Если хотя бы одна из сравниваемых выборок имела распределение, отличное от нормального, применялся критерий Вилкоксона. Данные представлены в формате Me [квартиль 1; квартиль 2].

Note: When comparing two samples with a normal distribution, the Student's paired T-test was used. If at least one of the compared samples had a distribution other than normal, the Wilcoxon criterion was applied. The data is presented in the format Me [quartile 1; quartile 2].

**Таблица 4. Изменение гемодинамических параметров у пациентов, получавших ксенон-кислородные ингаляции**  
**Table 4. Changes in hemodynamic parameters in patients receiving xenon-oxygen inhalations**

Показатели / Indications	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therap			Контрольная группа / Control group		
	0 визит / 0 admission	9 визит / 9 <sup>th</sup> admission	p	0 визит / 0 admission	9 визит / 9 <sup>th</sup> admission	p
ЧСС, уд/мин / HR, beats per minute	76 [71,5; 83,5]	76 [70,5; 81,5]	0,4548	70 [65; 82,5]	73 [63,5; 81]	0,7
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	124 [120; 131]	120 [115; 128]	0,02411	122 [120; 128]	119 [115,5; 124]	0,0342
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	79 [74,75; 80,25]	76 [71; 80]	0,9247	80 [76,5; 82]	78 [71,5; 80]	0,06772

Примечание: при сравнении двух выборок с нормальным распределением использовался парный Т-критерий Стьюдента. Если хотя бы одна из сравниваемых выборок имела распределение, отличное от нормального, применялся критерий Вилкоксона. Данные представлены в формате Me [квартиль 1; квартиль 2].

Note: When comparing two samples with a normal distribution, the Student's paired T-test was used. If at least one of the compared samples had a distribution other than normal, the Wilcoxon criterion was applied. The data are presented in the format Me [quartil 1; quartil 2].

до 3 [3; 4] мм, TV2 увеличился в амплитуде с 2 [1; 3] до 3 [2; 3,5] мм, QT и дисперсия QT не изменились.

В группе контроля на фоне лечения опиоидами ЧСС не изменялась, TV3 уменьшился в амплитуде с 4 [3; 4,5] до 3 [2; 4], TV6 – с 3 [1,75; 3,5] до 2 [2; 3] мм, QT и дисперсия QT значимо не менялись.

В группе пациентов, получавших ингаляции ксенона без лечения опиоидами ЧСС не менялась, ам-

плитуда зубца TV2 снизилась с 2,5 [1,25; 3] до 2 [1; 3] мм, TV6 – с 3 [2; 3,75] до 2 [1; 3] мм, показатели дисперсии QT не менялись.

В группе контроля без лечения опиоидами ЧСС не менялась, но PQ уменьшился с 150 [140; 160] до 140 [140; 152,5], амплитуда зубца TV4 снизилась с 4 [2; 5] до 3 [2; 4] мм, TV6 – с 3 [2; 4] до 2 [2; 3,25] мм, дисперсия QT значимо не менялась.

**Таблица 5. Влияние ксенона на уровень боли, определяемый по НОШ, по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартные варианты обезболивания**

**Table 5. The effect of xenon on the level of pain determined by the NES, compared with the control group receiving standard pain relief options**

Группы пациентов / Patient groups	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy			Контрольная группа / Control group		
	0 визит / 0 admission	9 визит / 9 <sup>th</sup> admission	p	0 визит / 0 admission	9 визит / 9 <sup>th</sup> admission	p
Все пациенты / All patients	50 [40; 60]	40 [25; 50]	1,139 × 10 <sup>-08</sup>	60 [40; 70]	60 [37,5; 60]	0,0001522
Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer	50 [50; 60]	40 [32,5; 50]	0,01071	50 [45; 50]	40 [40; 50]	0,1797
Рак предстательной железы / Prostatic cancer	52,5 [46,25; 60]	32,5 [23,75; 42,5]	0,0142	-	-	-
Рак молочной железы / Breast cancer	47,5 [40; 57,5]	32,5 [25; 38,75]	0,006956	60 [35; 70]	60 [30; 60]	0,0256
Мужчины / Males	50 [40; 60]	30 [20; 50]	0,0001125	60 [42,5; 62,5]	50 [40; 60]	0,0256
Женщины / Females	55 [40; 65]	40 [30; 50]	2,074 × 10 <sup>-05</sup>	60 [40; 70]	60 [35; 60]	0,001886
Принимавшие опиаты / Opioid supplemented patients	55 [42,5; 65]	40 [22,5; 52,5]	3,59 × 10 <sup>-03</sup>	60 [42,5; 70]	50 [40; 60]	1,209 × 10 <sup>-05</sup>
Не принимавшие опиаты / Opioid not supplemented patients	50 [40; 60]	35 [25; 40]	5,503 × 10 <sup>-15</sup>	60 [40; 61,25]	60 [33,75; 60]	8,638 × 10 <sup>-05</sup>
Принимавшие НПВС / NSAIDs supplemented patients	55 [45; 60]	40 [27,5; 50]	1,23 × 10 <sup>-14</sup>	60 [38,75; 66,25]	60 [33,75; 61,25]	9,069 × 10 <sup>-05</sup>
Не принимавшие НПВС / NSAIDs not supplemented patients	50 [35; 65]	37,5 [20; 45]	4,869 × 10 <sup>-16</sup>	60 [42,5; 70]	50 [40; 60]	5,655 × 10 <sup>-06</sup>
До 45 лет / under 45 y.o.	62,5 [38,75; 72,5]	30 [20; 51,25]	0,02686	60 [50; 60]	60 [40; 60]	0,1088
От 45 до 65 лет / from 45 to 65 y.o.	57,5 [40; 60]	40 [25; 50]	1,78 × 10 <sup>-07</sup>	60 [50; 70]	60 [40; 65]	0,03843
Старше 65 лет / older than 65 y.o.	50 [40; 60]	40 [25; 40]	1,78 × 10 <sup>-07</sup>	47,5 [35; 70]	45 [35; 60]	0,006656

Примечание: при сравнении двух выборок с нормальным распределением использовался парный Т-критерий Стьюдента. Если хотя бы одна из сравниваемых выборок имела распределение, отличное от нормального, применялся критерий Вилкоксона. Данные представлены в формате Me [квартиль 1; квартиль 2].

Note: When comparing two samples with a normal distribution, the Student's paired T-test was used. If at least one of the compared samples had a distribution other than normal, the Wilcoxon criterion was applied. The data are presented in the format Me [quartil 1; quartil 2].

По данным анализа гемодинамических параметров у пациентов в обеих группах наблюдалось снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД). В группе контроля и в группе ксенона ЧСС не изменялась (табл. 4).

Анальгетический эффект ксенона оценивался у всех пациентов в целом и отдельно в подгруппах, в зависимости от пола, возраста, локализации ЗНО и сопутствующей противоболевой терапии,

Согласно полученным данным, в результате проводимой анальгетической терапии интенсивность болевого синдрома уменьшалась, как в группе ксенона, так и в контрольной группе, где пациенты получали

стандартное обезболивание (НПВС, опиоиды или их сочетание). При этом степень снижения интенсивности болевого синдрома была выше в группе ксеноновой терапии (табл. 5, рис. 1, 2),

Максимальное снижение уровня боли после курса ксенон-кислородных ингаляций наблюдалось в подгруппах пациентов с ЗНО предстательной железы, у всех мужчин, а также в возрасте до 45 лет и 45–65 лет.

Во всех группах добавление ксенона к терапии приводило к значимо большей удовлетворенности пациентов результатами лечения (табл. 6).

Несмотря на обезболивающий эффект НПВС и опиоидов, удовлетворенность больных в этих групп-

Динамика интенсивности болевого синдрома по НОШ  
после курса ксенон-кислородных ингаляций

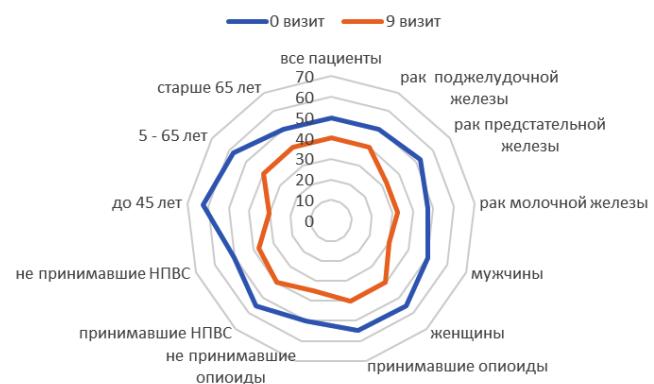


Рис. 1. Динамика интенсивности болевого синдрома по НОШ после курса ксенон-кислородных ингаляций.

Примечание: НОШ – нумерологическая оценочная шкала, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства. На рисунке представлены медианы значений для каждой подгруппы пациентов.

Fig. 1. Dynamics of the intensity of pain syndrome according to the NES after a course of xenon-oxygen inhalations.

Note: NES is a numerical evaluation scale, NSAIDs are nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The figure shows the median values for each subgroup of patients.

Динамика интенсивности болевого синдрома по НОШ в  
контрольной группе

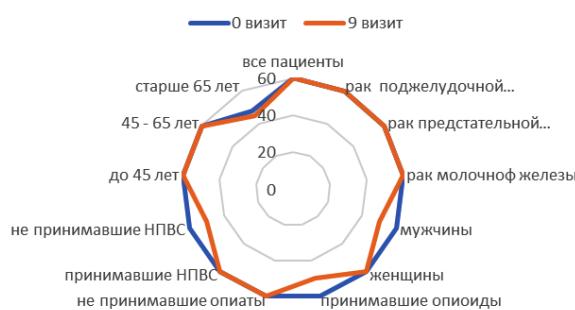


Рис. 2. Динамика интенсивности болевого синдрома по НОШ в контрольной группе.

Примечание: НОШ – нумерологическая оценочная шкала, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства. На рисунке представлены медианы значений для каждой подгруппы пациентов.

Fig. 2. Dynamics of the intensity of pain syndrome according to NES in the control group.

Note: NES is a numerical evaluation scale, NSAIDs are nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The figure shows the median values for each subgroup of patients.

**Таблица 6. Сравнение удовлетворенности пациентов обезболиванием в группе ксеноновой терапии и контрольной группе**  
**Table 6. Comparison of patient satisfaction with anesthesia in the xenon therapy group and the control group**

Группа сравнения / Comparison groups		Количество удовлетворённых пациентов / Number of satisfied patients	Количество неудовлетворённых пациентов / Number of unsatisfied patients	<i>p</i>
Все пациенты / All patients	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	34	14	$8,693 \times 10^{-09}$
	Контрольная группа / Control group	5	42	
Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	8	3	0,03097
	Контрольная группа / Control group	0	5	
Рак предстательной железы / Prostatic cancer	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	6	2	0,2586
	Контрольная группа / Control group	0	2	
Рак молочной железы / Breast cancer	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	7	3	0,007426
	Контрольная группа / Control group	2	15	
Мужчины / Males	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	14	7	0,001125
	Контрольная группа / Control group	1	14	
Женщины / Females	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	20	7	$5,879 \times 10^{-06}$
	Контрольная группа / Control group	4	28	
Принимавшие опиаты / Opioid supplemented patients	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	16	9	0,0007873
	Контрольная группа / Control group	4	23	
Не принимавшие опиаты / Opioid not supplemented patients	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	18	5	$6,265 \times 10^{-06}$
	Контрольная группа / Control group	1	19	
Принимавшие НПВС / NSAIDs supplemented patients	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	17	7	$6,992 \times 10^{-06}$
	Контрольная группа / Control group	0	20	
Не принимавшие НПВС / NSAIDs not supplemented patients	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	17	7	0,0004977
	Контрольная группа / Control group	5	22	
До 45 лет / under 45 y.o.	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	5	3	0,2258
	Контрольная группа / Control group	3	9	
От 45 до 65 лет / from 45 to 64 y.o.	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	14	6	0,0003002
	Контрольная группа / Control group	0	13	
Старше 65 лет / older than 65 y.o.	Группа ксеноновой терапии / Group on xenon therapy	15	5	$5,545 \times 10^{-05}$
	Контрольная группа / Control group	2	20	

Примечание: значимость различий между группами оценивалась при помощи критерия  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ , в случаях, когда ожидаемое значение было менее 5, применялся точный тест Фишера,  $p < 0,05$ .

Note: the significance of the differences between the groups was assessed using the criterion  $\chi^2$   $p < 0.05$ , in cases where the expected value was less than 5, the exact Fisher test was used,  $p < 0.05$ .

пах была значимо ниже. В результате процент удовлетворенных пациентов в группе ксеноновой терапии почти во всех группах (кроме пациентов в возрасте до 45 лет) превышал 70 %, тогда как в контрольной группе этот показатель был ниже 20 %.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования не выявили серьезных патологических отклонений ЭКГ на фоне ксенон-кислородных ингаляций у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом. В то же время у пациентов как в группе ксенонотерапии, так и в контрольной группе отмечались колебания амплитуды зубца Т. Снижение амплитуды зубца Т при этом не сопровождалось отклонениями сегмента ST от изолинии, отсутствовали жалобы на боли или дискомфорт в груди, нарастание одышки. Разнонаправленные изменения зубца Т, наблюдавшиеся в группе ксенона, могли отражать не только действие препарата, но и колебания электролитного баланса и воздействие других лекарственных средств. Степень изменений реполяризации миокарда в обеих группах была умеренной и не менялась в течение периода наблюдения. Следовательно, ксенон-кислородные ингаляции не вызывали отрицательной динамики ЭКГ у онкологических пациентов.

В ряде публикаций отмечалось негативное влияние опиоидов на сердечно-сосудистую систему, в частности, брадикардия, нарушения проводимости, а также различные аритмии (суправентрикулярные тахикардии, фибрилляция предсердий, экстрасистолия и др.) [12]. Опиоиды также способны удлинять интервал QT, что может привести к возникновению жизнеугрожающих аритмий, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии «пируэт». В большей степени это характерно для метадона, в меньшей степени – для трамадола и оксикодона, и достаточно редко встречается при применении морфина и бупренорфина. В нашем исследовании часть пациентов получали опиоиды, в том числе трамадол, поэтому мы отдельно проанализировали ЭКГ больных, принимавших и не принимавших опиоиды. Трамадол, являясь слабым агонистом мю-рецепторов, вызывает пролонгацию QT не у всех пациентов, по данным одного из исследований всего у ¼ больных из 479 [13]. У обследованных нами пациентов применение опиоидов в дозе до эквивалентной 120 мг морфина в сутки не вызывало значимого удлинения интервала QT. В сочетании с ксенон-кислородными ингаляциями опиоиды приводили к снижению ЧСС, однако показатели оставались в пределах нормы. За время наблюдения не было выявлено аритмий ни в одной из подгрупп пациентов.

Интервал QT отражает общее время электрической активности желудочков, включая как процессы деполяризации, так и реполяризации. Дисперсия интервала QT может помочь выявить региональную неоднородность реполяризации желудочков. Увеличение дисперсии интервала QT может быть связано с худшим прогнозом у пациентов с острым инфарктом миокарда и характерно для сердечно-сосудистой патологии в целом [14, 15]. Ксенон-кислородные ингаляции предотвращали увеличение дисперсии интервала QT, которое наблюдалось в контрольной группе. Можно предположить, что ксенон способствует электрической стабильности миокарда, однако требуются более масштабные исследования для подтверждения данной гипотезы.

У пациентов основной группы не наблюдалось достоверных изменений ЧСС, снижение САД и ДАД были статистически достоверными, но не выходили за рамки оптимального АД – 110/70–120/80 мм рт. ст., что свидетельствует о минимальном влиянии ксенона на параметры центральной гемодинамики. Эти данные согласуются с результатами работ Н. Е. Бурова и соавторов, которые изучали влияние ксенона эксперименте, на здоровых добровольцах и в клинике, при проведении анестезии [16]. Гемодинамическая стабильность является важным преимуществом как ксеноновой анестезии, так и ксеноновой анальгезии.

Выраженный анальгетический эффект ксенона наблюдался у пациентов всех возрастных групп и при всех рассматриваемых нами локализациях ЗНО.

Механизм анальгетического действия ксенона обусловлен, прежде всего, воздействием на NMDA-рецепторы. Ксенон взаимодействует с NMDA-рецепторами с помощью конкурентного ингибиования центра воздействия на лиганд-связывающий домен рецептора, за счет чего происходит блокирование ионных каналов [17]. Кроме того, описано воздействие ксенона на рецепторы  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолол пропионата (AMPA-рецепторы), кainатные и никотиновые рецепторы, а также двупоровые калиевые каналы [18]. Ксенон, не вступая в химические реакции, временно и обратимо изменяет функции нейронов по передаче ноцицептивных и неноцицептивных стимулов. Показано, что даже в низкой концентрации ксенон оказывает влияние на синаптическую передачу в области желатинозной субстанции и 2-й пластины Рекседа задних рогов спинного мозга [19].

Полученные нами результаты согласуются с данными клинических исследований, включавших в себя пациентов без ЗНО. Так, ксенон при интраназальном применении был эффективен для послеоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии [20], есть сообщения об использовании ксе-

хон-кислородных ингаляций для лечения болевых синдромов другой этиологии (инфаркт миокарда, мочекаменная болезнь, травма, выполнение кратковременных болезненных манипуляций в хирургической практике) [8]. Полученные нами данные о безопасности и эффективности ксенона в комплексном лечении хронического болевого синдрома у онкологических пациентов позволяют использовать этот метод при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиопротекторный эффект ксенона у пациентов с ЗНО требует дальнейшего изучения и, возможно, в перспективе будет применяться в кардиоонкологии для профилактики кардиотоксичности.

Высокая удовлетворенность пациентов группы ксенона результатами лечения может быть объяснена его выраженным анксиолитическим действием, что подтверждается данными других исследователей [8]. Кроме того, ксенон оказывает благоприятное влияние на вегетативную нервную систему [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования влияния ингаляции ксенон-кислородной смеси на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом были получены данные, позволяющие сделать вывод об отсутствии негатив-

ных побочных явлений ксенона на показатели электрокардиограммы и основных гемодинамических параметров. Включение ксенона в комплексную терапию хронического болевого синдрома предотвращало увеличение дисперсии интервала QT, которое наблюдалось в контрольной группе и потенциально связано с увеличением электрической нестабильности миокарда. Разнонаправленные изменения зубца Т имели место как в основной, так и в контрольной группе, при этом неспецифический характер этих изменений подтверждался отсутствием клинической симптоматики. Кроме того, на фоне ксеноновой терапии не возникало нарушений ритма и проводимости. Ксенон не оказывал также существенного влияния на ЧСС, и, хотя снижал САД и ДАД, эти показатели оставались в пределах нормативных значений. Сравнение результатов по оценке интенсивности болевого синдрома по НОШ продемонстрировало выраженную анальгетическую эффективность ксенона в составе комплексной противоболевой терапии у пациентов различных возрастных групп, разных локализаций ЗНО в сочетании с различными видами препаратов (опиоиды, НПВС). Высокая удовлетворенность лечением в группе терапии ксенон-кислородными ингаляциями отражает анксиолитический эффект ксенона и вносит свой вклад в повышение качества жизни онкологических пациентов.

## Список источников

1. Когония Л. М., Волошин А. Г., Новиков Г. А., Сидоров А. В., Шаймарданов И. В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2017;7:566–581. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-566-581>
2. Corli O, Roberto A, Corsi N, Galli F, Pizzuto M. Opioid switching and variability in response in pain cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019 Jun;27(6):2321–2327. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4485-6>
3. Сарманаева Р. Р., Абузарова Г. Р., Бычкова Н. М., Хороненко В. Э., Кузнецов С. В. Возможности ксенонотерапии у онкологической пациентки с тяжелым хроническим болевым синдромом (клиническое наблюдение). Медицинский Совет. 2020;(9):265–270. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-265-270>
4. Vizcaychipi MP, Lloyd DG, Wan Y, Palazzo MG, Maze M, Ma D. Xenon pretreatment may prevent early memory decline after isoflurane anesthesia and surgery in mice. *PLoS One*. 2011;6(11):e26394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026394>
5. Рабинович С. А., Заводиленко Л. А., Бабиков А. С. Обезболивание и седация ксенон-кислородной смесью в стоматологии. Стоматология. 2014;93(2):70–73.
6. Потиевская В. И., Шветский Ф. М., Кузнецов С. В., Потапов С. В. Современные представления о механизмах действия ксенона на организм человека. Доктор.Ру. 2017;6(135):55–59.
7. Потиевская В. И., Шветский Ф. М., Потиевский М. Б. Исследование биоэлектрической активности головного мозга при проведении процедуры масочной ингаляции ксенон-кислородной смесью. Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2019;1:94–99. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-1-94-99>
8. Буров Н. Е., Потапов В. Н. Ксенон в медицине: очерки по истории и применению медицинского ксенона. М.: Пульс, 2012, 640 с.
9. Neukirchen M, Hipp J, Schaefer MS, Brandenburger T, Bauer I, Winterhalter M, et al. Cardiovascular stability and unchanged muscle sympathetic activity during xenon anaesthesia: role of norepinephrine uptake inhibition. *Br J Anaesth*. 2012 Dec;109(6):887–896. <https://doi.org/10.1093/bja/aes303>
10. Ращупкин А. Б., Буров Н. Е. Низкоточечная ксеноновая анестезия у хирургических больных с гипертонической болезнью. Анетезиология и реаниматология. 2011;(2):4–7.

11. Neukirchen M, Schaefer MS, Kern C, Brett S, Werdehausen R, Rellecke P, et al. Xenon does not increase heart rate-corrected cardiac QT interval in volunteers and in patients free of cardiovascular disease. *Anesthesiology*. 2015 Sep;123(3):542–547. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000764>
12. Behzadi M, Joukar S, Beik A. Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review. *Med Princ Pract*. 2018;27(5):401–414. <https://doi.org/10.1159/000492616>
13. Keller GA, Alvarez PA, Ponte ML, Bellosio WH, Bagnes C, Sparanochia C, et al. Drug-Induced QTc Interval Prolongation: A Multi-center Study to Detect Drugs and Clinical Factors Involved in Every Day Practice. *Curr Drug Saf*. 2016;11(1):86–98. <https://doi.org/10.2174/1574886311207040262>
14. Влияние никорандила на дисперсию интервала QT у пациентов со стабильной стенокардией, нуждающихся в плановой ангиопластике: тройное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (реферат). РМЖ. 2018;26(6(1));14–18.
15. Олейников В. Э., Лукьянова М. В., Душина Е. В. Предикторы внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, определяемые при холтеровском мониторировании ЭКГ. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(3):108–116. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-3-108-116>
16. Ксенон в анестезиологии: Клинико-эксперим. исслед. Под ред. Н. Е. Буров, В. Н. Потапов, Г. Н. Макеев. М.: Пульс, 2000, 291 с.
17. Yamakura T, Harris RA. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology*. 2000 Oct;93(4):1095–1101. <https://doi.org/10.1097/00000542-200010000-00034>
18. Abraini JH, Marassio G, David HN, Vallone B, Prangé T, Colloc'h N. Crystallographic studies with xenon and nitrous oxide provide evidence for protein-dependent processes in the mechanisms of general anesthesia. *Anesthesiology*. 2014 Nov;121(5):1018–1027. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000435>
19. Hecker KE, Reyle-Hahn M, Baumert JH, Horn N, Heussen N, Rossaint R. Minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane with different xenon concentrations in Swine. *Anesth Analg*. 2003 Jan;96(1):119–124. <https://doi.org/10.1097/00000539-200301000-00025>
20. Holsträter TF, Georgieff M, Föhr KJ, Klingler W, Uhl ME, Walker T, et al. Intranasal application of xenon reduces opioid requirement and postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2011 Aug;115(2):398–407. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318225cee5>

#### References

1. Kogonia L. M., Voloshin A. G., Novikov G. A., Sidorov A.V., Shaimardanov I. V. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. Malignant tumors: Practical Recommendations RUSSCO #3s2. 2017;7:566–581. (In Russ). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-566-581>
2. Corli O, Roberto A, Corsi N, Galli F, Pizzuto M. Opioid switching and variability in response in pain cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019 Jun;27(6):2321–2327. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4485-6>
3. Sarmanayeva RR, Abuzarova GR, Bychkova NM, Khoronenko VE, Kuznetcov SV. The possibilities of using xenon therapy in patients with severe cancer pain. *Medical Council*. 2020;(9):265–270. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-265-270>
4. Vizcaychipi MP, Lloyd DG, Wan Y, Palazzo MG, Maze M, Ma D. Xenon pretreatment may prevent early memory decline after isoflurane anesthesia and surgery in mice. *PLoS One*. 2011;6(11):e26394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026394>
5. Rabinovich SA, Zavodilenko LA, Babikov AS. Anesthesia and sedation by admixture of xenon-oxygen in dentistry. Part I. *Stomatologiya*. 2014;93(2):70–73. (In Russ.).
6. Potievskaya VI, Shvetskiy FM, Kuznetsov SV, Potapov SV. The Current Understanding of How Xenon Acts in the Human Body. *Doctor.Ru*. 2017;6(135):55–59. (In Russ.).
7. Potievskaya VI, Shvetskiy FM, Potievskiy MB. Evaluation of brain bioelectrical activity during xenon-oxygen mixture inhalation. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald*. 2019;1:94–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-1-94-99>
8. Burov NE, Potapov VN. Xenon in medicine: essays on the history and application of medical xenon. Moscow: Pulse, 2012, 640 p. (In Russ.).
9. Neukirchen M, Hipp J, Schaefer MS, Brandenburger T, Bauer I, Winterhalter M, et al. Cardiovascular stability and unchanged muscle sympathetic activity during xenon anaesthesia: role of norepinephrine uptake inhibition. *Br J Anaesth*. 2012 Dec;109(6):887–896. <https://doi.org/10.1093/bja/aes303>
10. Raschupkin AB, Burov NE. Low-flow xenon anesthesia in surgical patients with hypertension. *Anesthesiology and resuscitation*. 2011;(2):4–7. (In Russ.).
11. Neukirchen M, Schaefer MS, Kern C, Brett S, Werdehausen R, Rellecke P, et al. Xenon does not increase heart rate-corrected cardiac QT interval in volunteers and in patients free of cardiovascular disease. *Anesthesiology*. 2015 Sep;123(3):542–547. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000764>
12. Behzadi M, Joukar S, Beik A. Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review. *Med Princ Pract*. 2018;27(5):401–414. <https://doi.org/10.1159/000492616>

13. Keller GA, Alvarez PA, Ponte ML, Beloso WH, Bagges C, Sparanochia C, et al. Drug-Induced QTc Interval Prolongation: A Multi-center Study to Detect Drugs and Clinical Factors Involved in Every Day Practice. *Curr Drug Saf.* 2016;11(1):86–98. <https://doi.org/10.2174/1574886311207040262>
14. The effect of nicorandil on the QT interval variance in patients with stable angina requiring elective angioplasty: a triple-blind randomized placebo-controlled trial (abstract). *RMJ.* 2018;26(6(1)):14–18. (In Russ.).
15. Oleynikov VE, Lukianova MV, Dushina EV. Sudden death predictors in patients after myocardial infarction by holter ECG monitoring. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(3):108–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-3-108-116>
16. Xenon in anesthesiology: Clinical and experimental research. Ed. by N. E. Burov, V. N. Potapov, G. N. Makeev. Moscow: Pulse, 2000, 291 p. (In Russ.).
17. Yamakura T, Harris RA. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology.* 2000 Oct;93(4):1095–1101. <https://doi.org/10.1097/00000542-200010000-00034>
18. Abraimai JH, Marassio G, David HN, Vallone B, Prangé T, Colloc'h N. Crystallographic studies with xenon and nitrous oxide provide evidence for protein-dependent processes in the mechanisms of general anesthesia. *Anesthesiology.* 2014 Nov;121(5):1018–1027. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000435>
19. Hecker KE, Reyle-Hahn M, Baumert JH, Horn N, Heussen N, Rossaint R. Minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane with different xenon concentrations in Swine. *Anesth Analg.* 2003 Jan;96(1):119–124. <https://doi.org/10.1097/00000539-200301000-00025>
20. Holsträter TF, Georgieff M, Föhr KJ, Klingler W, Uhl ME, Walker T, et al. Intranasal application of xenon reduces opioid requirement and postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2011 Aug;115(2):398–407. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318225cee5>

#### Информация об авторах:

Потиевская Вера Исааковна – д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая отделением кардиологии и медицинской реабилитации, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2459-7273>, SPIN: 3675-6880, AuthorID: 147670, ResearcherID: R-6383-2018, Scopus Author ID: 6504452512

Абузарова Гузель Рафаиловна – д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>, SPIN: 9876-4680, AuthorID: 815644, ResearcherID: AAA-1500-2020

Сарманаева Регина Рашидовна – врач-онколог центра паллиативной помощи, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>

Лобода Александр Вадимович – врач-ординатор, кафедра внутренних болезней, МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3305-7604>, SPIN: 2460-6181, AuthorID: 1128286

Потиевский Михаил Борисович ✉ – врач-ординатор, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-8295>, SPIN: 8127-1917, AuthorID: 1125485

Кузнецов Станислав Владимирович – младший научный сотрудник центра паллиативной помощи, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>, SPIN: 8015-9393, AuthorID: 951679

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАО, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; директор, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

#### Information about authors:

Vera I. Potiевская – Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Department of Cardiology and Medical Rehabilitation, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2459-7273>, SPIN: 3675-6880, Author ID: 147670, ResearcherID: R-6383-2018, Scopus Author ID: 6504452512

Guzel R. Abuzarova – Dr. Sci. (Med.), chief of palliative care center, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation; professor of oncology and palliative care chair of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>, SPIN: 9876-4680, AuthorID: 815644, ResearcherID: AAA-1500-2020

Regina R. Sarmanayeva – MD, oncologist of Palliative Care Center of P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>

Aleksandr V. Loboda – resident, faculty of fundamental medicine, internal medicine department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3305-7604>, SPIN: 2460-6181, AuthorID: 1128286

Mikhail B. Potiевский ✉ – resident at the P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-8295>, SPIN: 8127-1917, AuthorID: 1125485

Stanislav V. Kuznetsov – junior researcher of palliative care center of P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>, SPIN: 8015-9393, AuthorID: 951679

Andrey D. Kaprin – academician of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, honored doctor of the Russian Federation, corr. member of the RAE, general director National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation; director at the P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation; head of the department of urology and operative Nephrology with the course of oncourology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

**Вклад авторов:**

Потиевская В. И.– научное руководство, концепция исследования, участие в анализе данных, написание исходного текста, итоговые выводы;  
Абузарова Г. Р.– концепция исследования. развитие методологии, доработка текста, итоговые выводы;  
Сарманаева Р. Р.– сбор и анализ данных, доработка текста. итоговые выводы;  
Лобода А. В.– участие в разработке концепции исследования, сбор и анализ данных, участие в написании текста;  
Потиевский М. Б.– статистическая обработка и анализ данных, доработка текста статьи;  
Кузнецов С. В.– сбор и анализ данных, доработка текста, итоговые выводы;  
Карпин А. Д.– научное руководство, концепция исследования; доработка текста, итоговые выводы

**Authors contribution:**

Potievskaya V. I.– scientific management, research concept, participation in data analysis, writing the draft, final conclusions;  
Abuzarova G. R.– research concept, methodology development, follow-on revision of the text, final conclusions;  
Sarmanaeva R. R.– data collecting and analysis, follow-on revision of the text, final conclusions;  
Loboda A. V.– participation in research concept, data collecting and analysis, participation in writing the draft;  
Potievskiy M. B.– statistics and data analysis, follow-on revision of the text;  
Kuznetsov S. V.– data collecting and analysis, follow-on revision of the text, final conclusions;  
Kaprin A. D.– scientific management, research concept, follow-on revision of the text, final conclusions.



## ВЛИЯНИЕ НАНОДИСПЕРСНОЙ МЕДИ НА ХАРАКТЕРИСТИКИ РОСТА ОПУХОЛЕЙ БЕЛЫХ НЕЛИНЕЙНЫХ КРЫС

П. С. Качесова<sup>1</sup>✉, И. А. Горошинская<sup>1</sup>, Г. В. Жукова<sup>1</sup>, Е. В. Шалашная<sup>1</sup>,  
И. В. Каплиева<sup>1</sup>, В. Б. Бородулин<sup>2</sup>

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
2. Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация  
✉ vnp.kachesova@gmail.com

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение влияния наночастиц меди на характеристики сформированных перевивных опухолей крыс, а также оценка зависимости эффекта от способа введения наночастиц.

**Материалы и методы.** В экспериментах на 163 белых нелинейных крысах-самцах массой 160–200 г в динамике определяли размеры и скорость роста перевивных саркомы 45 и лимфосаркомы Плисса при введении взвеси наночастиц меди в физиологическом растворе интракутоморально или интраперитонеально в суммарной дозе 10 мг/кг. Наночастицы имели структуру «ядро-оболочка», диаметр частиц колебался в диапазоне 30–75 нм. При этом, в отличие от работ других авторов, воздействие начинали после выхода опухолей и достижения ими размеров, при которых их спонтанная регрессия маловероятна.

**Результаты.** У большинства животных (до 89 %) были получены значительные противоопухолевые эффекты наночастиц меди, вплоть до полной регрессии опухолей крупных размеров. Отмечены особенности влияния нанодисперсной меди на опухоли, отличающиеся гистологической структурой и характером роста. Так в опытах на сарките 45, являющейся медленно растущей опухолью, снижение удельной скорости роста наблюдалось уже после однократного введения наночастиц (1,25 мг/кг), а уменьшение размеров опухолевого узла можно было наблюдать после 4x инъекций (суммарная доза 5 мг/кг). У крыс с лимфосаркомой Плисса, относящейся к быстрорастущим опухолям, снижение темпов роста опухолевого узла под влиянием наночастиц меди происходило на более поздних сроках воздействия, после получения животными наночастиц в общей дозе 5–10 мг/кг. Выявлена зависимость выраженности эффекта от способа введения наночастиц меди.

**Заключение.** В случае саркомы 45 более эффективным оказалось интраперитонеальное введение наночастиц меди, тогда как у крыс с лимфосаркомой Плисса некоторые преимущества имело их интракутоморальное введение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности нанодисперсной меди как противоопухолевого фактора. Обсуждается вопрос о механизмах регрессии под влиянием наночастиц меди перевивных опухолей крупных размеров.

### Ключевые слова:

наночастицы меди, перевивные опухоли крыс, противоопухолевое действие, скорость роста опухолей, торможение роста и регрессия опухолей

### Для корреспонденции:

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: vnp.kachesova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>

SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595

Scopus Author ID: 55144158500

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Качесова П. С., Горошинская И. А., Жукова Г. В., Шалашная Е. В., Каплиева И. В., Бородулин В. Б. Влияние нанодисперсной меди на характеристики роста опухолей белых нелинейных крыс. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 67-79. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-5>

Статья поступила в редакцию 07.02.2022; одобрена после рецензирования 25.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Качесова П. С., Горошинская И. А., Жукова Г. В., Шалашная Е. В., Каплиева И. В., Бородулин В. Б., 2022.

## INFLUENCE OF COPPER NANOPARTICLES ON THE GROWTH CHARACTERISTICS OF TUMORS IN WHITE OUTBREED RATS

P. S. Kachesova<sup>1</sup>✉, I. A. Goroshinskaya<sup>1</sup>, G. V. Zhukova<sup>1</sup>, E. V. Shalashnaya<sup>1</sup>, I. A. Kaplieva<sup>1</sup>, V. B. Borodulin<sup>2</sup>

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation  
2. Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation  
✉ vnp.kachesova@gmail.com

### Abstract

**Purpose of the study.** To study the effect of copper nanoparticles on the characteristics of the transplanted tumors of rats, as well as to assess the dependence of the effect on the method of administration of nanoparticles.

**Materials and methods.** In experiments on 163 white outbred male rats, 160–200 g, the size and growth rate of transplanted sarcoma 45 and Pliss' lymphosarcoma were determined in dynamics when a suspension of copper nanoparticles in physiological saline was injected intratumorally or intraperitoneally in a total dose of 10 mg/kg. Nanoparticles had a "core-shell" structure with variable diameter in the range of 30–75 nm. Contrary to other researches, we started the exposure to metal nanoparticles only when the tumors had become visible and had grown up to the sizes at which their spontaneous regression was unlikely.

**Results.** In most animals (up to 89 %), significant antitumor effects of copper nanoparticles were obtained up to complete regression of tumors with large volumes. The effects of nanodispersed copper differed in tumors with different histological structures and growth patterns. Experiments on a transplantable, slowly growing sarcoma 45 showed a decrease in the specific tumor growth rate after a single injection of nanoparticles (1.25 mg/kg), a decrease in tumor size could be observed after 4 injections (a total dose of 5 mg/kg). In the case of a rapidly growing tumor model (Pliss' lymphosarcoma), a decrease in tumor growth rates caused by copper nanoparticles occurred at later stages of exposure, after the animals received nanoparticles at a total dose of 5–10 mg/kg. The efficiency depended on the approach of nanoparticles injection.

**Conclusion.** In case of sarcoma 45, intraperitoneal injection of copper nanoparticles was more effective than intratumoral one, while in rats with Pliss' lymphosarcoma intratumoral injection of the nanoparticles had some advantages. The results indicate that nanodispersed copper is a promising antitumor factor. The mechanisms of regression of large transplanted tumors under the influence of copper nanoparticles are discussed.

### Keywords:

copper nanoparticles, transplanted rat tumors, antitumor effect, tumor growth rate, growth inhibition and tumor regression

### For correspondence:

Polina S. Kachesova – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: vnp.kachesova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>

SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595

Scopus Author ID: 55144158500

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Kachesova P. S., Goroshinskaya I. A., Zhukova G. V., Shalashnaya E. V., Kaplieva I. A., Borodulin V. B. Influence of copper nanoparticles on the growth characteristics of tumors in white outbred rats. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 67-79. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-5>

The article was submitted 07.02.2022; approved after reviewing 25.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

На сегодняшний день разработан и успешно применяется целый ряд терапевтических стратегий, позволяющих значительно улучшить результаты лечения злокачественных новообразований [1; 2]. Тем не менее, остаётся актуальным поиск новых противоопухолевых факторов, обладающих селективной токсичностью в отношении малигнизованных клеток [1; 3]. Как эссенциальный микроэлемент медь необходима для нормального функционирования организма, в частности она является компонентом реакции Фентона – одного из основных источников активных форм кислорода (АФК); с другой стороны установлено, что медь принимает участие в процессах, связанных с развитием и распространением злокачественных опухолей [4; 5]. Такое неоднозначное положение делает медь потенциальной точкой приложения для разработки терапевтических стратегий, связанных как с истощением, так и с повышением её уровня в клетках опухоли [4].

Особое место в области создания новых металлсодержащих препаратов, в том числе меди, для применения в онкологии отводится разработке средств на основе наночастиц (НЧ) и наноконструкций [3–5]. Между тем, основные исследования в этой области в большей мере связаны с оптимизацией систем таргетной доставки противоопухолевых препаратов [5], методов температурного воздействия [6; 7] а также с усовершенствованием методов визуализации злокачественных новообразований [8]. Большинство исследований цитотоксических эффектов НЧ металлов в отношении нормальных тканей и злокачественных опухолей проведены *in vitro* [9–11]. Для НЧ меди продемонстрирован селективный цитотоксический эффект на опухолевые клетки, что свидетельствует об их перспективности как возможного противоопухолевого фактора [9; 10]. Имеются лишь отдельные исследования самостоятельного влияния нанодисперсной меди на рост солидных опухолей *in vivo* [12–14]. Такая ситуация сохраняется даже для заметно более исследованных по сравнению с нанодисперсной медью НЧ оксидов железа [15; 16]. Таким образом, вопрос о влиянии медьсодержащих НЧ на характеристики роста уже сформированных экспериментальных опухолей *in vivo* остается недостаточно изученным.

**Цель исследования:** изучение влияния НЧ меди на характеристики роста различных по гистологической структуре и свойствам сформированных перевивных опухолей белых нелинейных крыс, а также оценка зависимости эффекта от способа введения наночастиц.

Исследования проводили при соблюдении требований гуманного обращения с животными, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспери-

ментальных и других научных целей, при обязательном получении до начала экспериментов разрешения комиссии по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах на 163 белых нелинейных крысах-самцах использовали перевивные опухоли: саркому 45 (58 животных массой 160–180 г) и лимфосаркому Плисса (105 особей массой 180–200 г) и воздействие с помощью НЧ меди. Опухоли перевивали по стандартным методикам, воздействие начинали по достижении ими размеров, при которых их спонтанная регрессия считается маловероятной. Так, в случае саркомы 45 введение НЧ начинали при размерах опухоли 0,6–1,6 см<sup>3</sup>. В случае трансплантации лимфосаркомы Плисса, отличающейся от саркомы 45 более агрессивным ростом и выраженной способностью к инвазии и метастазированию, воздействие начинали при объемах опухоли 0,30–1,1 см<sup>3</sup> [17; 18]. В каждой серии экспериментов животные были распределены на 3 группы. Крысы-опухоленосители, принадлежавшие основным группам, получали суспензию НЧ меди в виде интракутанарных (непосредственно в ткань опухоли) (группа 1) или интраперитонеальных (группа 2) инъекций. В контрольную группу вошли животные, которым интраперитонеально вводили растворитель (физиологический раствор) в объёме 0,3 мл.

НЧ меди были синтезированы плазмохимическим методом на Саратовском плазмохимическом комплексе филиала ГНЦ РФ АО ГНИИХТЭОС (г. Москва). По данным рентгеновской спектроскопии они имели форму близкую к сферической, структуру «ядро-оболочка» с ядром из металлической меди и оксида меди I (Cu<sub>2</sub>O) и оболочкой из оксида меди II (CuO). Размер НЧ варьировался в диапазоне 30–75 нм [19]. Для приготовления суспензии НЧ высокодисперсный порошок меди диспергировали при частоте 20 кГц в физиологическом растворе в концентрации 1 мг/мл по схеме: диспергация 60 секунд – минута охлаждения (всего три цикла). Разовая доза НЧ меди во всех случаях составляла 1,25 мг/кг, суммарная доза – 10 мг/кг, НЧ вводили восьмикратно в течение двух недель. Суммарная доза НЧ меди, применявшаяся в нашем эксперименте, была в 2,5 раза меньше однократной дозы (25 мг/кг), не вызывающей клинических проявлений острой токсичности, и в 20 раз меньше однократной дозы (200 мг/кг), при которой возникали клинические признаки острой токсичности [20].

В ходе исследования в динамике определяли объем опухолей по формуле Шрека для эллипсоида и вычисляли среднюю удельную скорость роста  $\Phi_{(t)}$  на этапах наблюдения. Последняя оценка размеров

опухолей и скорости их изменения производилась в случае саркомы 45 (С-45) на 23-е сутки после трансплантации. В случае более динамично развивающейся лимфосаркомы Плисса (ЛСП) у части животных эксперимент заканчивался на 20-е сутки после ее перевивки, однако в случаях регрессии крупных опухолей сроки наблюдения были увеличены. Гистологическое изучение тканей из зоны опухолевого роста проводили с помощью общепринятого метода Браше. При этом некоторые животные, у которых к концу эксперимента была отмечена полная регрессия опухоли, оставались под наблюдением в течение 10–12 мес. с целью контроля возможного возобновления опухолевого роста.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета программ «Statistica 10». Использовали критерии различий Краскела–Уоллиса и У критерий Манна–Уитни (MU), г-критерий Вальда–Вольфовича (WW), а также критерий согласия Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  и имеющими тенденцию к статистической значимости при  $0,05 < p < 0,1$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах на 58 крысах–самцах с С-45 анализ изменения объема опухоли в динамике в трех исследованных группах животных с помощью критерия Краскела–Уоллиса позволил выявить наличие статистически значимых межгрупповых различий, начиная с 8-х суток после начала воздействий ( $p = 0,029$ , в дальнейшем – до 0,000). Это дало основание для попарного сравнения групп по данному показателю на этапах эксперимента, результаты которого представлены в таблице 1. Так, к восьмым суткам от начала воздействия средний объем С-45 в основных группах 1 и 2 был ниже контрольных значений на 35 % и 38 % соответственно (табл. 1). У большинства крыс, получавших нанодисперсную медь, на последующих этапах эксперимента было отмечено устойчивое снижение темпов роста опухолевого роста, и даже регрессия С-45, вплоть до полной резорбции опухолевого узла у части животных. Это обусловило значительное уменьшение средних значений объема опухолей в основных группах к концу эксперимента по сравнению с показателем в контрольной группе – в 2,0 и 3,2 раза соответственно при интрапортальном и интраперитонеальном введении (табл. 1).

Начиная с 16-х суток после первого введения НЧ меди, были отмечены различия в выраженности противоопухолевого влияния данного фактора у крыс–опухоленосителей основных групп.

В группе 2, включавшей животных, получавших НЧ меди интраперитонеально, наблюдалось более

значительное торможение роста С-45 и большее число случаев ее регрессии. Это приводило к резкому расхождению средних значений и медиан показателя в данной группе, не наблюдавшемуся в группе 1, и снижению размеров опухолей по сравнению с размерами С-45 у крыс, которым НЧ меди вводили интрапортально (табл. 1). Эффект (выраженное торможение роста, частичная или полная регрессия) был достигнут в группе 1 в 58 % случаев, в группе 2 – в 89 % случаев ( $p < 0,034$ ).

Кинетическая характеристика роста С-45 в исследованных группах представлена в таблице 2. Максимальная удельная скорость роста саркомы 45  $\varphi_{(t)}$  была отмечена в интервале F0, т.е. от момента выхода опухолей до начала воздействия (7–9-е сутки после перевивки опухоли). Далее наблюдали разнонаправленные изменения данного показателя у крыс контрольной группы и животных основных групп, получавших НЧ меди. Динамика  $\varphi_{(t)}$  в контрольной группе соответствовала общеизвестным сведениям – скорость роста С-45 уменьшалась по сравнению с этим показателем в первые сутки, но имела положительные значения на всех этапах эксперимента (табл. 2).

В основных группах кинетика развития С-45 свидетельствовала о снижении темпов роста опухолей по сравнению с показателем в контрольной группе и переходе опухолей в состояние регрессии. Так, на этапе F1, после трех инъекций НЧ меди, у животных обеих основных групп  $\varphi_{(t)}$  уменьшалась в 1,4–1,5 раз по сравнению с показателем в контрольной группе. В дальнейшем снижение скорости роста С-45 продолжалось, и на этапе F3 в группе 2 она достигла отрицательных значений. В период введения 5–7-й инъекций НЧ (этап F4) и до конца эксперимента, в обеих основных группах  $\varphi_{(t)}$  имела отрицательные значения, что свидетельствовало об увеличении доли клеточных потерь в опухолях, подвергшихся воздействию (табл. 2).

На уровне рассматриваемого показателя преимущество интраперитонеального введения НЧ меди выразилось в более раннем достижении отрицательных значений  $\varphi_{(t)}$ , чем при интрапортальном введении НЧ, и отрицательном значении общей скорости изменения размеров С-45 за весь период наблюдений ( $-0,008 \pm 0,17\%/\text{сут}$ ), тогда как в группе 1 этот показатель был положительным ( $0,01 \pm 0,013\%/\text{сут}$ ). При интраперитонеальном введении НЧ меди полная регрессия опухоли наблюдалась в 44 % случаев, в 1,5 раза чаще, чем при интрапортальном введении, при котором она была отмечена у 26 % животных. Полнота регрессии опухолей была подтверждена гистологически (рис. 1), а также путем длительного, в течение 10 мес., наблюдения за животными, у ко-

торых к окончанию эксперимента не наблюдалось визуально заметного новообразования.

Противоопухолевые эффекты нанодисперсной меди были изучены также и у крыс с лимфосаркомой Плисса, которая, как известно, отличается от С-45 более значительной туморогенностью, более быстрым ростом и более выраженной способностью к инвазии в окружающие ткани и метастазированию, а также значительно меньшей чувствительностью к лекарственной и лучевой терапии [17; 18]. Средний объем лимфосаркомы Плисса у крыс контрольной группы в конце экспериментов более чем в 7 раз превышал аналогичный показатель у животных с С-45 (табл. 1). Сравнение размеров лимфосаркомы Плисса у крыс трех исследованных групп на этапах эксперимента с помощью критерия Краскела–Уоллиса позволило выявить наличие статистически значимых различий, начиная с 7-х суток после первого введения НЧ ( $p = 0,0466$ , в дальнейшем – до 0,0000). В этот срок наблюдалось статистически значимое снижение размеров опухоли в основной группе 1, в которой НЧ меди вводили интрапутоморально (табл. 3).

Противоположно тому, что наблюдалось у крыс с С-45, при интраперитонеальном введении НЧ меди животным с лимфосаркомой Плисса уменьшение

объема опухоли было отмечено на 9-х суток позже, чем в группе 1 (табл. 3). К концу эксперимента средние значения объема опухолей в обеих основных группах были более чем в 3 раза ниже, чем в контрольной группе. Влияние НЧ меди на рост ЛСП также, как и в случае С-45, варьировалось в широких пределах – от полной регрессии опухоли до отсутствия эффекта. В силу более быстрого роста ЛСП вариабельность размеров опухолей в основных группах была более значительной, чем при использовании С-45, так что выраженное различие между значениями средних и медиан показателя (в двух случаях более чем в 2,6 раза) было отмечено в обеих основных группах. При этом статистически значимых различий по объемам опухоли между животными двух основных групп выявлено не было (табл. 3). В целом, у крыс с лимфосаркомой Плисса выраженный эффект НЧ меди был отмечен несколько реже, чем у животных с С-45 – у 53 и 55 % животных, соответственно, в группах 1 и 2. В то же время случаи полной регрессии наблюдались так же часто, как при использовании С-45 – у 40 % крыс группы 1 и у 37,5 % особей группы 2. Заслуживает пристального внимания наличие случаев полной регрессии опухолей очень крупных размеров, более 20 см<sup>3</sup>,

**Таблица 1. Изменение объема саркомы 45 (см<sup>3</sup>) под влиянием наночастиц меди на этапах эксперимента (сутки с начала курса воздействий); M ± SD/Me (Q1-Q3)**

**Table 1. Change in sarcoma volume 45 (cm<sup>3</sup>) under the influence of copper nanoparticles at the stages of the experiment (day from the beginning of the course of exposure); M ± SD/Me (Q1-Q3)**

Сутки/ Группы / Days/Groups	0	5	8	12	16	19	23
Контроль / Control <i>n</i> = 21	0,94 ± 0,23 0,91 (0,72–1,1)	2,16 ± 0,60 2,11 (1,6–2,61)	4,41 ± 2,34 3,68 (2,74–4,48)	5,72 ± 3,34 4,57 (3,23–6,92)	6,9 ± 4,17 5,15 (4,11–7,68)	7,84 ± 4,26 6,25 (5,19–8,09)	9,69 ± 4,54 8,32 (6,25–10,15)
Группа 1 / Group 1 <i>n</i> = 19	1,33 ± 0,65 1,13 (0,75–1,53)	2,29 ± 1,13 1,73 (1,53–3,3)	2,85 ± 1,91 2,86 (1,03–4,10)	4,07 ± 2,69 4,52 (1,22–6,9)	4,71 ± 3,47 5,7 (0,8–7,33)	4,56 ± 3,45 6,15 (0,51–7,4)	4,74 ± 3,84 6,52 (0,08–8,0)
Группа 2 / Group 2 <i>n</i> = 18	1,18 ± 0,47 1,06 (0,73–1,45)	1,95 ± 0,85 1,88 (0,87–2,93)	2,73 ± 1,73 2,28 (1,22–3,95)	3,0 ± 2,25 1,79 (1,12–4,4)	3,52 ± 3,48 1,30 (0,87–4,73)	3,11 ± 3,65 0,81 (0,18–3,52)	3,04 ± 4,66 0,76 (0,06–3,52)

Примечание: статистическая значимость различий: \* – по сравнению с показателем в контрольной группе, • – по сравнению с показателем в группе 1. M – среднее арифметическое значение показателя, SD – стандартное отклонение, Me – медиана показателя, Q1, Q3 – первый и третий квартили значений показателей.

Note: the statistical significance of the differences: \* – compared with the indicator in the control group, • – compared with the indicator in group 1. M is the arithmetic mean of the indicator, SD is the standard deviation, Me is the median of the indicator, Q1, Q3 are the first and third quartiles of the indicator values.

встречавшихся у 8–10 % животных основных групп. Наиболее крупные из полностью регрессировавших опухолей, имевшие объем 28,3 и 43 см<sup>3</sup>, были отмечены в группе 1, в которой НЧ меди вводили в ткань опухоли.

В отличие от результатов экспериментов с использованием С-45, в случае более агрессивной ЛСП наблюдалась гибель животных в течение эксперимента. При этом относительное число павших животных в основных группах статистически не различалось

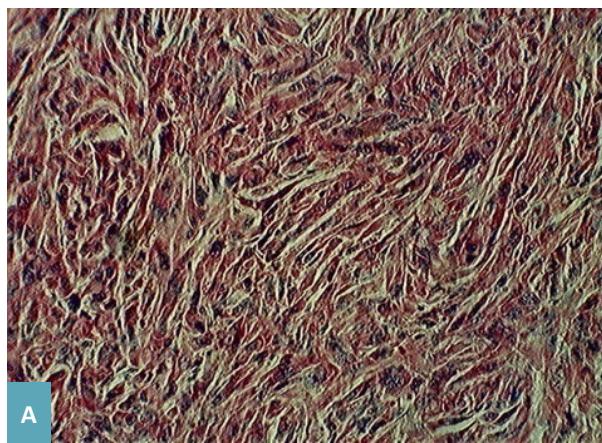
**Таблица 2. Изменение средней удельной скорости роста саркомы 45 ( $\varphi_{(t)}$ , %/сут) под влиянием наночастиц меди на этапах эксперимента;  $M \pm SD/Me$  (Q1-Q3)**

**Table 2. Changes in the average specific growth rate of sarcoma 45 ( $\varphi_{(t)}$ , %/day) under the influence of copper nanoparticles at the stages of the experiment;  $M \pm SD/Me$  (Q1-Q3)**

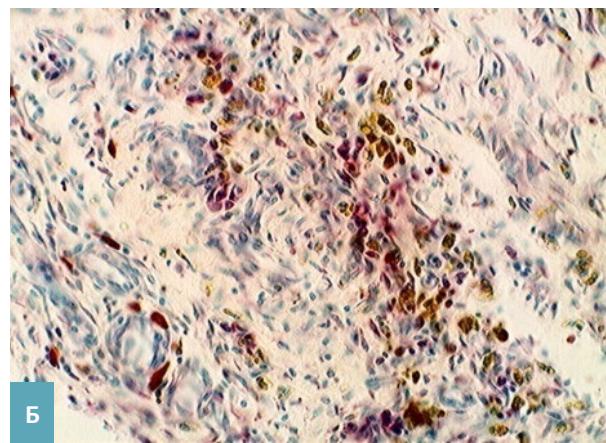
Этап/ Stage Группы / Group	F0	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Контроль / Control <i>n</i> = 21	$0,24 \pm 0,06$ 0,20 (0,15–0,25)	$0,21 \pm 0,06$ 0,17 (0,10–0,26)	$0,06 \pm 0,005$ 0,06 (0,03–0,08)	$0,05 \pm 0,18$ 0,50 (0,03–0,06)	$0,05 \pm 0,05$ 0,05 (0,02–0,09)	$0,06 \pm 0,03$ 0,06 (0,02–0,08)	
Группа 1 / Group 1 <i>n</i> = 19	$0,13 \pm 0,09$ 0,16 (0,07–0,18)	$0,12 \pm 0,25$ 0,15 (0,08–0,16)	$0,09 \pm 0,22$ 0,10 (-0,03–0,20)	$-0,005 \pm 0,17$ -0,01 (-0,11–0,07)	$-0,03 \pm 0,13$ -0,01 (-0,12–0,03)	$-0,14 \pm 0,31$ -0,01 (-0,39–0,00)	
Группа 2 / Group 2 <i>n</i> = 18	$0,12 \pm 0,30$ 0,05 (0,00–0,14)	$0,05 \pm 0,21$ 0,05 (0,02–0,19)	$-0,03 \pm 0,30$ 0,01 (-0,06–0,10)	$-0,05 \pm 0,17$ -0,06 (-0,10–0,08)	$-0,14 \pm 0,30$ -0,09 (-0,17–0,06)	$-0,10 \pm 0,25$ -0,01 (-0,09–0,00)	

Примечание: статистическая значимость различий: \* – по сравнению с показателем в контрольной группе. Этапы: F0 – перед первым введением НЧ, F1 – 1–4 сутки после начала воздействий, F2 – 4–7 суток после начала воздействий, F3 – 7–11 суток после начала воздействий, F4 – 11–15 суток после начала воздействий, F5 – 15–19 суток после начала воздействий, F6 – 19–23 суток после начала воздействий.

Note: statistical significance of the differences: \* – compared to the indicator in the control group. Stages: F0 – before the first introduction of the NP, F1 – 1–4 days after the beginning of the exposure, F2 – 4–7 days after the beginning of the exposure, F3 – 7–11 days after the beginning of the exposure, F4 – 11–15 days after the beginning of the exposure. F5 – 15–19 days after the beginning of the exposure, F6 – 19–23 days after the beginning of the exposure.



A



Б

**Рис. 1. Изменения в ткани саркомы 45 под влиянием НЧ меди. Окраска по Браше,  $\times 400$ . А. Рост опухоли у животных контрольной группы. Признаки выраженной пролиферативной активности: плотное хаотичное расположение опухолевых клеток с многочисленными фигурами митоза. Б. Полная регрессия опухоли при интраперитонеальном введении НЧ меди. Замещение ткани регрессированной опухоли соединительной тканью, инфильтрированной макрофагальными, лимфоидными и плазматическими элементами, тканевыми базофилами.**

**Fig. 1. Changes in the sarcoma 45 tissue under the influence of NPs copper. Brachet method,  $\times 400$ . A. Tumor growth in animals of the control group. Signs of pronounced proliferative activity: dense chaotic arrangement of tumor cells with numerous figures of mitosis. B. Complete regression of the tumor with intraperitoneal administration of the copper NPs. Replacement of regressed tumor tissue with connective tissue infiltrated by macrophage, lymphoid and plasma elements, tissue basophils.**

(14 и 20 % соответственно в группе 1 и 2), но было заметно ниже показателя в контрольной группе, где пала почти половина особей (48 %,  $p \leq 0,03$ ).

В таблице 4 представлены сведения о динамике удельной скорости роста ЛСП на этапах исследования.

Оценка полученных вариационных рядов с помощью критерия Краскела-Уоллиса, как и в случае объема опухолей, позволила выявить статистически значимые различия после введения 4 инъекций НЧ меди (этап F3). На данном этапе (F3) скорость изменения размеров лимфосаркомы Плисса в группе 1 уже имела отрицательные значения, что, отражало начало регрессии опухолей в этой группе. В группе 2 аналогичные процессы были отмечены, начиная с 11-х суток (F4, табл. 4). Так же, как и в опытах с саркомой 45, эффект считался полным либо при гистологических признаках регрессии опухоли (рис. 2), либо при отсутствии возобновления роста опухоли или метастатического поражения в сроки до 10–12 мес. после окончания воздействия.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство работ посвящено исследованию воздействия нанодисперсной меди на культуру клеток (*in vitro*) [10–12]. В проведенных нами экспериментах воздействие начинали у животных со сформированными солидными опухолями (*in vivo*), что, на наш взгляд, значительно усиливает информативность полученных данных и расширяет представление

о противоопухолевых эффектах НЧ меди.

Наши результаты свидетельствуют о том, что с помощью НЧ меди, взятых в малой дозе и примененных в монорежиме, можно достичь выраженных противоопухолевых эффектов в отношении перевивных опухолей крыс, различающихся гистоструктурой, туморогенностью, кинетическими характеристиками и чувствительностью к традиционным противоопухолевым средствам. Наличие более чем у половины крыс-опухоленосителей торможения роста опухоли (до 4 раз), частичной и полной регрессии (до 44 % случаев) свидетельствовало о высокой эффективности НЧ меди. Особенно интересны случаи полной регрессии лимфосаркомы Плисса крупных размеров.

Одним из основных механизмов противоопухолевого действия НЧ металлов считают усиление генерации АФК непосредственно в раковых клетках, что приводит к их гибели [14; 15; 21]. Не менее важным может оказаться воздействие НЧ меди на гомеостаз свободнорадикальных процессов в организме животных-опухоленосителей [22; 23]. Вместе с тем, в ряде работ [24; 25] показано, что НЧ меди способны изменять функциональное состояние иммунокомпетентных клеток. Полученные нами результаты, такие как отсроченность начала случаев регрессии опухолей крупных размеров, динамика регрессии и отсутствие признаков общей интоксикации, характерных для массированной гибели злокачественных клеток вследствие некроза, дают основание предположить влияние НЧ меди на иммунные процессы.

**Таблица 3. Изменение объема лимфосаркомы Плисса (см<sup>3</sup>) под влиянием наночастиц меди на этапах эксперимента (сутки с начала курса воздействий); M ± SD/ Me (Q1-Q3)**

**Table 3. Changes in the volume of Pliss lymphosarcoma (cm<sup>3</sup>) under the influence of copper nanoparticles at the stages of the experiment (day from the beginning of the course of exposure); M ± SD/ Me (Q1-Q3)**

Сутки /Группы/ Days /Groups	0	4	7	11	16	18	20
Контроль / Control <i>n</i> = 29	<u>0,86 ± 0,7</u> 0,72 (0,53–0,89)	<u>9,25 ± 5,81</u> 7,7 (5,16–14,8)	<u>19,63 ± 8,45</u> 20,1 (13,4–27,1)	<u>31,2 ± 15,2</u> 30,2 (23,1–38,3)	<u>52,1 ± 22,6</u> 50,6 (31,6–67,7) <i>n</i> = 24	<u>57,6 ± 19,5</u> 55,7 (42,7–73,6) <i>n</i> = 20	<u>68,7 ± 17,2</u> 67,0 (61,1–72,8) <i>n</i> = 15
Группа 1 / Group 1 <i>n</i> = 36	<u>0,93 ± 0,84</u> 0,87 (0,59–0,97)	<u>7,5 ± 5,28</u> 6,18 (3,5–9,9)	<u>14,5 ± 11,2</u> 10,8 (6,25–22,2) <sup>*</sup> MU = 0,0144	<u>19,5 ± 16,8</u> 18,2 (2,28–32,6) <sup>*</sup> MU = 0,0047	<u>20,2 ± 18,6</u> 19,9 (1,53–36,3) <sup>*</sup> MU = 0,00001 <sup>*</sup> WW = 0,0001	<u>21,6 ± 21,3</u> 15,6 (0,3–41,9) <sup>*</sup> MU = 0,00001 <sup>*</sup> WW = 0,00000, <i>n</i> = 35	<u>17,2 ± 20,0</u> 6,0 (0,0–42,3) <sup>*</sup> MU = 0,0000 <sup>*</sup> WW = 0,0029, <i>n</i> = 31
Группа 2 / Group 2 <i>n</i> = 40	<u>0,94 ± 0,70</u> 0,88 (0,60–1,0)	<u>8,1 ± 5,0</u> 7,42 (4,3–12,5)	<u>16,9 ± 10,3</u> 16,9 (9,5–21,7)	<u>25,03 ± 19,0</u> 24,1 (6,4–44,2) <sup>*</sup> MU = 0,00391	<u>31,1 ± 28,5</u> 27,9 (1,21–55,2) <sup>*</sup> MU = 0,00111, <i>n</i> = 37	<u>29,2 ± 30,4</u> 18,4 (0,13–60,3) <sup>*</sup> MU = 0,00021 <sup>*</sup> WW = 0,0017, <i>n</i> = 32	<u>22,3 ± 28,8</u> 5,8 (0,00–55,9) <sup>*</sup> MU = 0,00021 <sup>*</sup> WW = 0,0029, <i>n</i> = 31

Примечание: статистическая значимость различий: \* – по сравнению с показателем в контрольной группе.

Note: statistical significance of the differences: \* – compared to the indicator in the control group.

В нашем случае, возможно, имело место изменение поляризации опухоль-ассоциированных макрофагов и связанные с этим процессом восстановление их противоопухолевой активности, а также элиминация злокачественных клеток опухолеспецифическими

Т-киллерами, подобно тому, как это предполагается для аналогичных случаев при использовании НЧ магнетита [26]. Таким образом, механизм противоопухолевого действия НЧ меди не может быть сведен только к прямому токсическому влиянию наночастиц

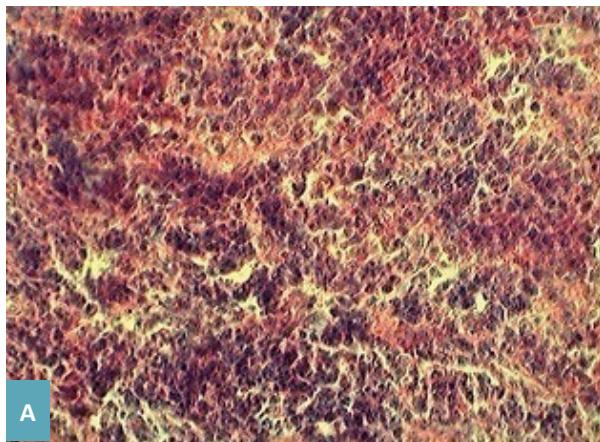
**Таблица 4. Изменение удельной скорости роста лимфосаркомы Плисса ( $\varphi_{(t)}$ , %/сут) под влиянием наночастиц меди на этапах эксперимента;  $M \pm SD/Me$  (Q1-Q3)**

**Table 4. Changes in the specific growth rate of Pliss lymphosarcoma ( $\varphi_{(t)}$ , %/day) under the influence of copper nanoparticles at the stages of the experiment;  $M \pm SD/Me$  (Q1-Q3)**

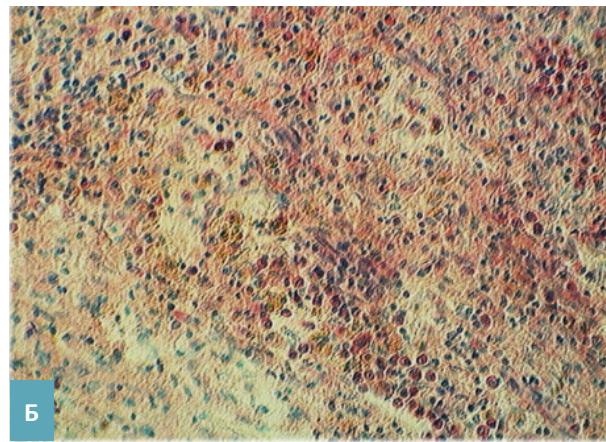
Этап/ Группы /Stage/ Groups	F0	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Контроль / Control n = 29	$0,82 \pm 0,52$ 0,79 (0,67–0,89) (n = 105)	$0,54 \pm 0,16$ 0,57 (0,44–0,64)	$0,29 \pm 0,16$ 0,23 (0,16–0,42)	$0,12 \pm 0,05$ 0,12 (0,07–0,16)	$0,12 \pm 0,05$ 0,11 (0,08–0,14) n = 24	$0,11 \pm 0,09$ 0,07 (0,05–0,12) n = 20	$0,16 \pm 0,15$ 0,11 (0,06–0,27) n = 15
Группа 1 / Group 1 n = 36		$0,47 \pm 0,3$ 0,51 (0,29–0,64)	$0,12 \pm 0,3$ 0,19 (0,05–0,29)	$-0,03 \pm 0,24$ 0,05 (-0,07–0,12) * MU = 0,0005	$-0,04 \pm 0,18$ 0,00 (-0,08–0,05) * MU = 0,00000	$-0,09 \pm 0,35$ 0,00 (-0,10–0,05) * MU = 0,0005 n = 35	$-0,23 \pm 0,56$ 0,0 (-0,25–0,01) * MU = 0,0000 n = 31
Группа 2 / Group 2 n = 40		$0,49 \pm 0,32$ 0,49 (0,33–0,70)	$0,12 \pm 0,32$ 0,20 (0,06–0,37)	$0,01 \pm 0,25$ 0,04 (0,0–0,14) * MU = 0,0148	$-0,02 \pm 0,12$ 0,01 (0,00–0,05) * MU = 0,00000	$-0,05 \pm 0,12$ 0,00 (-0,10–0,03) * MU = 0,0000 n = 37	$-0,15 \pm 0,34$ 0,0 (-0,12–0,01) * MU = 0,00000 n = 32

Примечание: статистическая значимость различий: \* – по сравнению с показателем в контрольной группе. Этапы: F0 – начало воздействия, F1 – 1–4 суток после начала воздействия, F2 – 4–7 суток после начала воздействия, F3 – 7–11 суток после начала воздействия, F4 – 11–16 суток после начала воздействия, F5 – 16–18 суток после начала воздействия, F6 – 18–20 суток после начала воздействия.

Note: statistical significance of the differences: \* – compared to the indicator in the control group. Stages: F0 – the beginning of exposure, F1 – 1–4 days after exposure, F2 – 4–7 days after exposure, F3 – 7–11 days after exposure, F4 – 11–16 days after exposure, F5 – 16–18 days after exposure, F6 – 18–20 days after exposure.



A



Б

**Рис. 2. Изменения в ткани лимфосаркомы Плисса под влиянием НЧ меди. Окраска по Брашэ,  $\times 100$ . А. Рост опухоли у животных контрольной группы. Плотное расположение округлых лимфоподобных опухолевых клеток различного размера. Б. Полная регрессия лимфосаркомы при интраперitoneальном введении НЧ меди. Замещение ткани регрессированной опухоли соединительной тканью, инфильтрация многочисленными макрофагальными, лимфоидными, плазматическими элементами.**

**Fig. 2. Changes in the Pliss' lymphosarcoma tissue under the influence of copper NPs. Brachet method,  $\times 100$ . A. Tumor growth in animals of the control group. Dense arrangement of rounded lymph-like tumor cells of various sizes. B. Complete regression of lymphosarcoma with intraperitoneal administration of copper NPs. Replacement of the regressed tumor tissue with connective tissue, infiltration by numerous macrophage, lymphoid, plasma elements.**

меди на злокачественные клетки за счёт активации реакции Фентона и генерации АФК.

Исходя из полученных данных сложно объяснить зависимость противоопухолевых эффектов от способа введения НЧ меди: более выраженный противоопухолевый эффект на саркому 45 при интраперitoneальном введении, более выраженный противоопухолевый эффект на лимфосаркому Плисса – при интрапатуморальном введении НЧ. Можно предположить, что причиной этого явилось разное состояние перитонеальных макрофагов при развитии опухолевого процесса саркомы 45 и лимфосаркомы Плисса, которые, как известно, принимают активное участие во многих патологических процессах [27; 28] и влияют на адаптационный статус экспериментальных животных, играющий важную роль в мобилизации системных и локальных противоопухолевых процессов [29; 30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острая актуальность проблемы поиска новых эффективных и безопасных для организма средств и методов противоопухолевого лечения определяет интерес к изучению влияния НЧ биогенных метал-

лов, взятых в малых дозах, на злокачественный рост в экспериментах *in vivo*. В доступной литературе имеются лишь единичные сведения о самостоятельном действии НЧ меди на сформированные опухоли лабораторных животных. В представленной работе изложены данные об изменении динамики размеров и кинетических характеристик экспериментальных опухолей под влиянием НЧ меди, свидетельствующие о значительных противоопухолевых эффектах нанодисперсной меди как самостоятельного фактора у 53–89 % животных с различными по структуре и свойствам перевивыми опухолями. Показана зависимость выраженности эффекта от способа введения НЧ, различающаяся у животных с саркомой 45 и лимфосаркомой Плисса. Большой интерес представляют случаи полной регрессии лимфосаркомы Плисса крупных размеров. Полученные результаты расширяют представления о самостоятельных противоопухолевых эффектах НЧ биогенных металлов и свидетельствуют о перспективности НЧ меди как фактора комплексного противоопухолевого лечения.

Экспериментальные работы проводились в соответствии с положениями ГОСТа 33647–2015, содержание животных соответствовало ГОСТу 33216–2014.

## Список источников

1. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, Ghigo A, Madonna R, Marone G, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Front Physiol.* 2018;9:167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00167>
2. Vladimirova LY, Kit OI, Nikipelova EA, Abramova NA. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO.* 2013 May 20;31(15\_suppl):e14701–e14701. [https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.e14701](https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e14701)
3. Brenneisen P, Reichert AS. Nanotherapy and Reactive Oxygen Species (ROS) in Cancer: A Novel Perspective. *Antioxidants (Basel).* 2018 Feb 22;7(2):31. <https://doi.org/10.3390/antiox7020031>
4. Lelièvre P, Sancey L, Coll JL, Deniaud A, Busser B. The Multifaceted Roles of Copper in Cancer: A Trace Metal Element with Dysregulated Metabolism, but Also a Target or a Bullet for Therapy. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 1;12(12):3594. <https://doi.org/10.3390/cancers12123594>
5. Li Y, Yang J, Sun X. Reactive Oxygen Species-Based Nanomaterials for Cancer Therapy. *Front Chem.* 2021;9:650587. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.650587>
6. Alphandéry E, Idbaih A, Adam C, Delattre JY, Schmitt C, Guyot F, et al. Development of non-pyrogenic magnetosome minerals coated with poly-l-lysine leading to full disappearance of intracranial U87-Luc glioblastoma in 100 % of treated mice using magnetic hyperthermia. *Biomaterials.* 2017 Oct;141:210–222. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.06.026>
7. Guo L, Yan DD, Yang D, Li Y, Wang X, Zalewski O, et al. Combinatorial photothermal and immuno cancer therapy using chitosan-coated hollow copper sulfide nanoparticles. *ACS Nano.* 2014 Jun 24;8(6):5670–5681. <https://doi.org/10.1021/nn5002112>
8. Perlman O, Weitz IS, Azhari H. Copper oxide nanoparticles as contrast agents for MRI and ultrasound dual-modality imaging. *Phys Med Biol.* 2015 Aug 7;60(15):5767–5783. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/15/5767>
9. Bai Aswathanarayana J, Rai Vittal R, Muddegowda U. Anticancer activity of metal nanoparticles and their peptide conjugates against human colon adenorectal carcinoma cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018 Nov;46(7):1444–1451. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1373655>
10. Al-Zharani M, Qurtam AA, Daoush WM, Eisa MH, Aljarba NH, Alkahtani S, et al. Antitumor effect of copper nanoparticles on human breast and colon malignancies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Jan;28(2):1587–1595. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09843-5>
11. Sulaiman GM, Tawfeeq AT, Jaaffer MD. Biogenic synthesis of copper oxide nanoparticles using olea europaea leaf extract and evaluation of their toxicity activities: An *in vivo* and *in vitro* study. *Biotechnol Prog.* 2018 Jan;34(1):218–230. <https://doi.org/10.1002/btpr.2568>

12. Шалашная Е. В., Горошинская И. А., Качесова П. С., Жукова Г. В., Евстратова О. Ф., Бартенева Т. А. и др. Структурно-функциональные и биохимические изменения в органах иммунной системы при противоопухолевом действии наночастиц меди в эксперименте. Бюллентень экспериментальной биологии и медицины. 2011;152(11):552–556.

13. Benguigui M, Weitz IS, Timaner M, Kan T, Shechter D, Perlman O, et al. Copper oxide nanoparticles inhibit pancreatic tumor growth primarily by targeting tumor initiating cells. *Sci Rep.* 2019 Aug 30;9(1):12613. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48959-8>

14. Wang Y, Yang F, Zhang HX, Zi XY, Pan XH, Chen F, et al. Cuprous oxide nanoparticles inhibit the growth and metastasis of melanoma by targeting mitochondria. *Cell Death Dis.* 2013 Aug 29;4:e783. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.314>

15. Zanganeh S, Hutter G, Spitzler R, Lenkov O, Mahmoudi M, Shaw A, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nat Nanotechnol.* 2016 Nov;11(11):986–994. <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.168>

16. Costa da Silva M, Breckwoldt MO, Vinchi F, Correia MP, Stojanovic A, Thielmann CM, et al. Iron Induces Anti-tumor Activity in Tumor-Associated Macrophages. *Front Immunol.* 2017;8:1479. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01479>

17. Коноплев В. П. Перевивные опухоли. В кн.: Модели и методы экспериментальной онкологии. М: Медгиз., 1960, 144–162 с.

18. Трашков А. П., Васильев А. Г., Хайцев Н. В., Реутин М. А. Развитие лимфосаркомы (лимфомы) Плисса при коррекции системы гемостаза антикоагулянтами прямого действия. Вестник СПбГУ. Медицина. 2010;(1):145–152.

19. Бородулин В. Б., Матасов А. Д., Горошинская И. А., Окунев И. С., Петров С. Н., Дроздова Н. Ф. и др. Физико-химические и биологические свойства ассоциатов наночастиц меди. Российские нанотехнологии. 2019;14(1-2):76–84. <https://doi.org/10.21517/1992-7223-2019-1-2-76-84>

20. Андреева Е. Ю., Родионова Т. Н., Горбунов Д. В., Мариничева М. П. Острая токсичность минерального комплекса на основе нанопорошков железа, меди и цинка при однократном внутрибрюшинном введении. Токсикологический вестник. 2018;6(153):22–24. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-6-22-24>

21. Kachesova PS, Goroshinskaya IA, Shalashnaya EV, Neskubina IV, Vladimirova LYu, Borodulin VB. 808 Induction of oxidative stress by the copper nanoparticles in experimental tumors. *European Journal of Cancer.* 2015 Sep 1;51:S135–136. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)30397-5)

22. Горошинская И. А., Качесова П. С., Бородулин В. Б., Немашкалова Л. А. Влияние наночастиц железа на состояние свободнорадикальных процессов в крови крыс с фиброзаркомой при различном противоопухолевом эффекте. Фундаментальные исследования. 2015;(7-1):9–13.

23. Качесова П. С., Горошинская И. А., Бородулин В. Б., Шалашная Е. В., Чудилова А. В., Немашкалова Л. А. Влияние наночастиц железа на показатели свободнорадикального окисления в крови крыс с лимфосаркомой Плисса. Биомедицинская химия. 2016;62(5):555–560. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166205555>

24. Triboulet S, Aude-Garcia C, Carrière M, Diemer H, Proamer F, Habert A, et al. Molecular responses of mouse macrophages to copper and copper oxide nanoparticles inferred from proteomic analyses. *Mol Cell Proteomics.* 2013 Nov;12(11):3108–3122. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.030742>

25. Bunting M, Challice B, Gibson A, van Winden S. In Vitro Supplementation of Copper Modulates the Functional Th1/Th2 Phenotype of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Cattle. *Animals (Basel).* 2021 Sep 19;11(9):2739. <https://doi.org/10.3390/ani11092739>

26. Жукова Г. В., Горошинская И. А., Шихлярова А. И., Кит О. И., Качесова П. С., Положенцев О. Е. О самостоятельном действии металлосодержащих наночастиц на злокачественные опухоли. Биофизика. 2016;61(3):558–575. <https://doi.org/10.1134/S0006350916030234>

27. Українець Р. В., Корнєва Ю. С. Перитонеальні макрофаги – ключове звено в становленні, прогресуванні і підтриманні ендометрийдних гетеротопій і розвитку ендометриоз-ассоційованого бесплодя (обзор літератури). Проблеми репродукції. 2019;25(3):51–56. <https://doi.org/10.17116/repro20192503151>

28. Kuwada K, Kagawa S, Yoshida R, Sakamoto S, Ito A, Watanabe M, et al. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018 Dec 11;37(1):307. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0981-2>

29. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Бартенева Т. А., Шевченко А. Н., Захарюта Ф. М. Эффективное действие тималина на опухоль и состояние тимуса в эксперименте *in vivo* при использовании режима активационной терапии. Бюллентень экспериментальной биологии и медицины. 2018;165(1):94–98.

30. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Логинова Л. Н., Протасова Т. П. Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и комплексов незаменимых аминокислот у крыс-опухоленосителей старческого возраста. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>

## References

1. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, Ghigo A, Madonna R, Marone G, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Front Physiol.* 2018;9:167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00167>
2. Vladimirova LY, Kit OI, Nikipelova EA, Abramova NA. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO.* 2013 May 20;31(15\_suppl):e14701–e14701. [https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.e14701](https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e14701)
3. Brenneisen P, Reichert AS. Nanotherapy and Reactive Oxygen Species (ROS) in Cancer: A Novel Perspective. *Antioxidants (Basel).* 2018 Feb 22;7(2):31. <https://doi.org/10.3390/antiox7020031>
4. Lelièvre P, Sancey L, Coll JL, Deniaud A, Busser B. The Multifaceted Roles of Copper in Cancer: A Trace Metal Element with Dysregulated Metabolism, but Also a Target or a Bullet for Therapy. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 1;12(12):3594. <https://doi.org/10.3390/cancers12123594>
5. Li Y, Yang J, Sun X. Reactive Oxygen Species-Based Nanomaterials for Cancer Therapy. *Front Chem.* 2021;9:650587. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.650587>
6. Alphandéry E, Idbaih A, Adam C, Delattre JY, Schmitt C, Guyot F, et al. Development of non-pyrogenic magnetosome minerals coated with poly-L-lysine leading to full disappearance of intracranial U87-Luc glioblastoma in 100 % of treated mice using magnetic hyperthermia. *Biomaterials.* 2017 Oct;141:210–222. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.06.026>
7. Guo L, Yan DD, Yang D, Li Y, Wang X, Zalewski O, et al. Combinatorial photothermal and immuno cancer therapy using chitosan-coated hollow copper sulfide nanoparticles. *ACS Nano.* 2014 Jun 24;8(6):5670–5681. <https://doi.org/10.1021/nn5002112>
8. Perlman O, Weitz IS, Azhari H. Copper oxide nanoparticles as contrast agents for MRI and ultrasound dual-modality imaging. *Phys Med Biol.* 2015 Aug 7;60(15):5767–5783. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/15/5767>
9. Bai Aswathanarayana J, Rai Vittal R, Muddegowda U. Anticancer activity of metal nanoparticles and their peptide conjugates against human colon adenorectal carcinoma cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018 Nov;46(7):1444–1451. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1373655>
10. Al-Zharani M, Qurtam AA, Daoush WM, Eisa MH, Aljarba NH, Alkahtani S, et al. Antitumor effect of copper nanoparticles on human breast and colon malignancies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Jan;28(2):1587–1595. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09843-5>
11. Sulaiman GM, Tawfeeq AT, Jaaffer MD. Biogenic synthesis of copper oxide nanoparticles using olea europaea leaf extract and evaluation of their toxicity activities: An in vivo and in vitro study. *Biotechnol Prog.* 2018 Jan;34(1):218–230. <https://doi.org/10.1002/btpr.2568>
12. Shalashnaya EV, Goroshinskaya IA, Kachesova PS, Zhukova GV, Evstratova OF, Barteneva TA, et al. Structural, functional and biochemical changes in the organs of the immune system under the antitumor effect of copper nanoparticles in the experiment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011;152(11):552–556. (In Russ.).
13. Benguigui M, Weitz IS, Timaner M, Kan T, Shechter D, Perlman O, et al. Copper oxide nanoparticles inhibit pancreatic tumor growth primarily by targeting tumor initiating cells. *Sci Rep.* 2019 Aug 30;9(1):12613. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48959-8>
14. Wang Y, Yang F, Zhang HX, Zi XY, Pan XH, Chen F, et al. Cuprous oxide nanoparticles inhibit the growth and metastasis of melanoma by targeting mitochondria. *Cell Death Dis.* 2013 Aug 29;4:e783. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.314>
15. Zanganeh S, Hutter G, Spitler R, Lenkov O, Mahmoudi M, Shaw A, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nat Nanotechnol.* 2016 Nov;11(11):986–994. <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.168>
16. Costa da Silva M, Breckwoldt MO, Vinchi F, Correia MP, Stojanovic A, Thielmann CM, et al. Iron Induces Anti-tumor Activity in Tumor-Associated Macrophages. *Front Immunol.* 2017;8:1479. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01479>
17. Konoplev VP. Transfused tumors. In: Models and methods of experimental oncology. Moscow: Medgiz, 1960, 144–162 p. (In Russ.).
18. Trashkov AP, Vasiliev AG, Khatsev NV, Reutin MA. The development of pliss lymphosarcoma (lymphoma) after haemostasis correction with direct anticoagulants. *Bulletin of St. Petersburg State University. The Medicine.* 2010;(1):145–152. (In Russ.).
19. Borodulin VB, Matasov AD, Goroshinskaya IA, Okunev IS, Petrov SN, Drozdova NF, et al. Physicochemical and biological properties of associates of copper nanoparticles. *Nanotechnologies in Russia.* 2019 Jan 1;14(1):74–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.21517/1992-7223-2019-1-2-76-84>
20. Andreeva EYu, Rodionova TN, Gorbunov DV, Marinicheva MP. Acute toxicity of a mineral complex based on iron, copper and zinc nanopowders after a single intraperitoneal injection. *Toxicological Bulletin.* 2018;6(153):22–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-6-22-24>
21. Kachesova PS, Goroshinskaya IA, Shalashnaya EV, Neskubina IV, Vladimirova LYu, Borodulin VB. 808 Induction of oxidative stress by the copper nanoparticles in experimental tumors. *European Journal of Cancer.* 2015 Sep 1;51:S135–136. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)30397-5)

22. Goroshinskaya IA, Kachesova PS, Borodulin VB, Nemashkalova LA. Effect of iron nanoparticles on the state of free radical processes in the blood of rats with fibrosarcoma with different antitumor effects. *Basic Research.* 2015;(7-1):9–13. (In Russ.).

23. Kachesova PS, Goroshinskaya IA, Borodulin VB, Shalashnaya EV, Chudilova AV, Nemashkalova LA. Effect of iron nanoparticles on free radical oxidation process in blood of rats with pliss lymphosarcoma. *Biomedical Chemistry.* 2016;62(5):555–560. (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/PBMC20166205555>

24. Triboulet S, Aude-Garcia C, Carrière M, Diemer H, Proamer F, Habert A, et al. Molecular responses of mouse macrophages to copper and copper oxide nanoparticles inferred from proteomic analyses. *Mol Cell Proteomics.* 2013 Nov;12(11):3108–3122. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.030742>

25. Bunting M, Challice B, Gibson A, van Winden S. In Vitro Supplementation of Copper Modulates the Functional Th1/Th2 Phenotype of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Cattle. *Animals (Basel).* 2021 Sep 19;11(9):2739. <https://doi.org/10.3390/ani11092739>

26. Zhukova GV, Goroshinskaya IA, Shikhliarova AI, Kit OI, Kachesova PS, Polozhentsev OE. On the self-dependent effect of metal nanoparticles on malignant tumors. *Biophysics.* 2016;61(3):558–575. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0006350916030234>

27. Ukrainets RV, Korneva YUS. Peritoneal macrophages – the key link in development, progression and maintaining of endometriotic lesions and formation of endometriosis-associated infertility. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2019;25(3):51–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/reproto20192503151>

28. Kuwada K, Kagawa S, Yoshida R, Sakamoto S, Ito A, Watanabe M, et al. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018 Dec 11;37(1):307. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0981-2>

29. Zhukova GV, Schikhlyarova AI, Barteneva TA, Shevchenko AN, Zakharyuta FM. Effect of thymalin on the tumor and thymus under conditions of activation therapy in vivo. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;165(1):80–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4104>

30. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Loginova LN, Protasova TP. The effects of combined action of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and complexes of essential amino acids in tumor-bearing rats of old age. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>

---

**Информация об авторах:**

Качесова Полина Сергеевна ✉ – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Жукова Галина Витальевна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Шалашина Елена Владимировна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7742-4918>, SPIN: 2752-0907, AuthorID: 476958, Scopus Author ID: 57191979051

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Бородулин Владимир Борисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, ФГБОУВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1550-313X>, SPIN: 7481-15576, AuthorID: 27917, Scopus Author ID: 7004411668

**Information about authors:**

Polina S. Kachesova ✉ – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Elena V. Shalashnaya – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7742-4918>, SPIN: 2752-0907, Author ID: 476958, Scopus Author ID: 57191979051

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), head of the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Vladimir B. Borodulin – Dr. Sci. (Med.), professor, biochemistry department chief, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1550-313X>, SPIN: 7481-15576, AuthorID: 27917, Scopus Author ID: 7004411668

**Вклад авторов:**

Качесова П. С. – проведение экспериментов, анализ полученных данных, их статистическая обработка, написание статьи;  
Горошинская И. А. – концепция и дизайн исследования, общее руководство изучением противоопухолевого действия наночастиц биогенных металлов, участие в анализе полученных данных, редактирование статьи;  
Жукова Г. В. – анализ полученных данных, написание статьи;  
Шалашная Е. В. – проведение экспериментов, анализ полученных данных;  
Каплиева И. В. – рекомендации при описании проведенных экспериментов, редактирование статьи;  
Бородулин В. Б. – предоставление наночастиц меди, исследование их физических характеристик.

**Authors contribution:**

Kachesova P. S. – conducting experiments, analyzing the data obtained, their statistical processing, writing an article;  
Goroshinskaya I. A. – concept and design of the study, general guidance on the study of the antitumor effect of biogenic metal nanoparticles, participation in the analysis of the data obtained, editing of the article;  
Zhukova G. V. – analysis of the data obtained, writing an article;  
Shalashnaya E. V. – conducting experiments, analyzing the data obtained;  
Kaplieva I. A. – recommendations for describing the experiments carried out, editing the article;  
Borodulin V. B. – provision of copper nanoparticles, study of their physical characteristics.



## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-6>

# ПРИМЕНЕНИЕ ПЭТ/КТ С 18F-ФДГ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОДНОЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

Г. В. Афонин<sup>1</sup>✉, А. Е. Глухарева<sup>1</sup>, Е. И. Смоленов<sup>1</sup>, И. В. Колобаев<sup>1</sup>, Е. Е. Бекетов<sup>1</sup>,  
Л. О. Петров<sup>1</sup>, С. А. Иванов<sup>1,2,3</sup>

1. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация

2. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация

3. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ Dr.G.Afonin@mail.ru

## Резюме

**Цель исследования.** Анализ эффективности применения позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с 18-фтор-2-дезокси-D-глюкозой (18-ФДГ) в диагностике очаговых образований легкого.

**Материалы и методы.** Материалом для данного исследования послужили диагностические и клинико-морфологические данные 108 пациентов с впервые выявленным очаговым образованием в легких. На первом этапе больным была проведена позитронная эмиссионная компьютерная томография ПЭТ/КТ с 18-ФДГ в режиме «всего тела» согласно стандартному протоколу. Следующим этапом выполнялось хирургическое лечение с морфологической верификацией процесса. По результатам морфологического заключения у 11 (10,2 %) пациентов злокачественное новообразование не диагностировано, при этом у 7 пациентов выявлены поствоспалительные изменения (SUVmax от 2,3 до 15,15), у 3 пациентов верифицирована гамартома (SUVmax от 1,1 до 4,2) и у 1 пациента выявлен антракоз.

**Результаты.** Проведенный анализ полученных результатов показал, что медиана накопления РФП (радиофармпрепарата) (SUVmax – standardized uptake value) составила 6,0 (ICR 3,9–8,4, n = 108). У больных с верифицированным диагнозом – рак легкого – данный показатель составил 7,0 (ICR 5,8–10,9, n = 60), в случаях метастатического поражения – 4,3 (ICR 2,5–7,1, n = 37). Пороговое значение SUVmax для опухолевых образований онкологической природы составило 5,4. При сравнительном анализе данных полученных при проведении ПЭТ/КТ и операционного материала было выявлено, что при размерах опухоли до 40 мм данные инструментального метода занижают (до 35 %) истинные размеры в 76 % случаев. Применение линейной модели корректировки оценки размера образования с параметрами  $5,862 + 0,817 \times x$  (x – размер по ПЭТ/КТ) с погрешностью в пределах 50 % позволяет оценить истинный размер образований онкологической природы у 84,5 %. Согласно полученным результатам, размер очага в диапазоне от 16,4 до 19 мм является оптимальным для диагностики вторичного поражения.

**Заключение.** Применение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ дает относительно точную оценку размера опухолевого образования. Проведение ПЭТ/КТ с использованием линейной модели корректировки размера опухолевого образования помогает прогнозировать истинный размер опухоли в 84,5 % случаев с погрешностью в пределах 50 %. Перспективное пороговое значение накопления РФП (SUVmax) для выявления злокачественных новообразований составило не менее 5,4.

## Ключевые слова:

ПЭТ/КТ, 18F-ФДГ, очаговое поражение легкого, дифференциальная диагностика, рак легкого

## Для корреспонденции:

Афонин Григорий Владиславович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>

SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307

ResearcherID: 0-3150-2017

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Для цитирования:

Афонин Г. В., Глухарева А. Е., Смоленов Е. И., Колобаев И. В., Бекетов Е. Е., Петров Л. О., Иванов С. А. Применение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике очагового поражения легкого. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 80-90.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-6>

Статья поступила в редакцию 15.02.2022; одобрена после рецензирования 26.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Афонин Г. В., Глухарева А. Е., Смоленов Е. И., Колобаев И. В., Бекетов Е. Е., Петров Л. О., Иванов С. А., 2022.

## THE APPLICATION OF PET/CT WITH 18F-FDG IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LUNG SOLITARY LESIONS

G. V. Afonin<sup>1✉</sup>, A. E. Glukhareva<sup>1</sup>, E. I. Smolenov<sup>1</sup>, I. V. Kolobaev<sup>1</sup>, E. E. Beketov<sup>1</sup>, L. O. Petrov<sup>1</sup>, S. A. Ivanov<sup>1,2,3</sup>

1. A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

2. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

3. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ Dr.G.Afonin@mail.ru

### Abstract

**Purpose of the study.** The study was aimed to investigate the effectiveness of PET / CT with 18 fluoro-2 deoxy-D-glucose (18F-FDG) in the differential diagnosis of focal lung neoplasms.

**Materials and methods.** Patients ( $n = 108$ ) with newly diagnosed lung focal lesions were enrolled in the study. All patients underwent PET / CT with 18fluoro-2deoxy-D-glucose in the "whole body" mode in accordance with the standard protocol. The next step was surgical treatment with morphological verification. According to the results of the morphological conclusion, malignant neoplasm was not diagnosed in 11 (10.2 %) patients, while post-inflammatory changes were detected in 7 patients (SUVmax from 2.3 to 15.15), hamartoma was verified in 3 patients (SUVmax from 1.1 to 4.2) and anthracosis was detected in 1 patient.

**Results.** The median radiopharmaceutical accumulation (SUVmax) was 6.0 (ICR 3.9–8.4,  $n = 108$ ). In turn, in patients with diagnosed lung cancer this indicator was 7.0 (ICR 5.8–10.9,  $n = 60$ ), in patients with metastatic lesions 4.3 (ICR 2.5–7.1,  $n = 37$ ). The threshold for SUVmax was 5.4 for the detection of malignant tumors. PET/CT with 18F-FDG demonstrated high data variability regarding the size of lung focal lesion. An error within 35 % was observed in 76 % of cases, underestimating small lesions (up to 40 mm) but overestimating the major neoplasms. Application of a linear model for adjustment of neoplasm size assessment allows to estimate the actual size of neoplasms with parameters  $5.862 + 0,817 \times (x - \text{PET / CT size})$  in 84.5 % of cases with an error of 50 %. The optimal diagnosing size for metastatic lesions is in the range between 16.4 and 19 mm.

**Conclusion.** Taken together the results of the study show that PET / CT with 18F-FDG gives a relatively accurate estimation of the tumor size. Application of the linear model corrects a radiological size measurements and helps to predict an actual size of a neoplasm in 84.5 % of cases with an error of 50 %. The prospective threshold for SUVmax was at least 5.4 for the detection of malignant neoplasms.

### Keywords:

PET / CT, 18F-FDG, lung focal lesion, differential diagnosis, lung cancer

### For correspondence:

Grigorii V. Afonin – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>

SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307

ResearcherID: 0-3150-2017

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Afonin G. V., Glukhareva A. E., Smolenov E. I., Kolobaev I. V., Beketov E. E., Petrov L. O., Ivanov S. A. The application of PET/CT with 18F-FDG in the differential diagnosis of lung solitary lesions. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 80-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-6>

The article was submitted 15.02.2022; approved after reviewing 26.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

На протяжении длительного времени рак легкого остается одним из ведущих заболеваний в структуре онкологии по показателям распространенности и смертности, как в мире, так и в Российской Федерации. В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 19,3 миллиона новых случаев заболеваемости раком, из которых 11,4 % составил рак легкого [1]. Распространенность рака легкого в нашей стране с каждым годом неуклонно растет и к 2019 г. она составила более 100 человек на 100000 населения [2]. Рак легкого остается ведущей причиной смерти в мире и в нашей стране. По данным мировой статистики смертность от рака легкого составила 1,8 миллиона случаев (18 % от общего числа смертей от рака) [1]. Данные статистики свидетельствуют о том, что, несмотря на совершенствующиеся методы диагностики и лечения рака легкого, тенденции к снижению заболеваемости и смертности не наблюдается. В связи с этим актуальным остается вопрос о своевременном выявлении заболевания на ранних стадиях.

Отдельным вопросом является выявление метастатического поражения легких. Поражение легкого является одной из самых распространенных клинических ситуаций в онкологической практике. Помимо первичного рака, легкое является органом-мишенью для метастазов опухолей других локализаций. Большинство онкологических заболеваний поражают отдаленными метастазами легочную ткань. Своевременная дифференциальная диагностика метастатического поражения легкого дает возможность выработать оптимальную схему лечения пациента, тем самым увеличить вероятность достижения ремиссии заболевания.

Открытым остается вопрос выбора оптимальной методики диагностики очагового поражения легкого. В последние годы позитронная эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ), совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), стала широко применяться в онкологической практике с целью диагностики опухолевого процесса, оценки его распространенности и эффективности проводимого лечения. Метод активно внедряется в алгоритм диагностики очагового поражения легких и уже доказал свою эффективность. Показания к проведению данного вида обследования с течением времени значительно расширились. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ рекомендовано пациентам с подозрением на рак легкого для оценки распространенности опухолевого процесса и уточнения статуса медиастинальных лимфатических узлов, а также с целью диагностики отдаленного метастазирования [3]. Однако результаты некоторых исследований указывают на

недостаточную точность методики в определенных клинических ситуациях [4; 5]. Проблема дифференциальной диагностики солитарных очаговых образований в легких является актуальной и до конца не решенной. Международный опыт в данной области указывает на то, что  $SUV_{max} \geq 2,5$  считается пороговым параметром злокачественности, а размеры самого образования напрямую влияют на результат диагностики [6]. В свою очередь, по данным литературы показатели чувствительности, специфичности и точности методики достаточно вариабельны, что оставляет ряд вопросов [7–9]. На результаты исследования влияют многие факторы, в частности, размер, морфологический тип и степень дифференцировки опухоли, инвазия в плевру, сопутствующая патология и статус курения пациента. Количество ложноположительных результатов может возрастать при наличии воспалительного или инфекционного процесса. Новообразования с низким метаболизмом глюкозы (муцинозная аденокарцинома, нейроэндокринные опухоли и т.д.) также могут давать ложные результаты. Зачастую невозможно определить пороговое значение  $SUV_{max}$  и размера очага в легком для дифференциальной диагностики злокачественного процесса [10]. Непрерывно вводится поиск новых подходов. Анализу подвергаются комбинации различных параметров, что, в свою очередь, увеличивает диагностическую ценность методики [11–13]. В настоящее время в нашей стране отсутствуют крупные исследования, посвященные изучению данной проблемы. В данной работе представлен опыт применения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике очагового поражения легкого.

**Цель исследования:** оценка эффективности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике очагового образования легкого.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили данные обследования, лечения и динамического наблюдения 108 пациентов с периферическими образованиями в паренхиме легкого. Из них у 60 (55,5 %) пациентов диагностирован первичный рак легкого, у 37 (34,3 %) – метастатическое поражение легких, и в 11 (10,2 %) случаях верифицированы доброкачественные изменения. В группе пациентов с первичным раком легкого у 40 больных по результатам гистологического исследования диагностирована аденокарцинома легкого, у 18 – плоскоклеточный рак легкого, и в 3 случаях верифицирован типичный карциноид. Критериями включения являлись: солитарное очаговое образование в легочной паренхиме; проведенный этап хирургического лечения. Всем пациентам проведена

ПЭТ/КТ в режиме «всего тела» с 18-фтор-2-дезокси-D-глюкозой (18F-ФДГ) по стандартному протоколу. Обследование пациентов проводилось по месту жительства. Исследование выполнялось натощак или после шестичасового голодания. Проводилась стандартная подготовка. Лучевая нагрузка на пациента находилась в допустимом диапазоне. Сначала проводилось спиральное КТ-сканирование с внутривенным контрастированием, далее ПЭТ-сканирование, реконструкция изображения и интерпретация полученных результатов. Интенсивность накопления РФП в патологических очагах оценивалась с расчетом значения SUV (standardized uptake value – стандартизированное значение накопления) (рис. 1).

Возраст пациентов составил 22–82 лет (медиана – 59 года), из них 63 (58,3 %) пациента мужского пола и 45 (41,7 %) женского пола. Медиана накопления РФП (SUVmax) составила 6,0 (ICR 3,9–8,4,  $n = 108$ ). В свою очередь у пациентов с диагностированным раком легкого данный показатель составил 7,0 (ICR 5,8–10,9,  $n = 60$ ), у больных с метастатическим поражением – 4,3 (ICR 2,5–7,1,  $n = 37$ ). При описании данных по SUVmax применяли медиану и межквартильный диапазон (Interquartile range – ICR).

В 100 % случаев была получена морфологическая верификация очагового образования легкого при помощи хирургического этапа лечения (табл. 1).

По результатам морфологического заключения у 11 (10,2 %) пациентов злокачественные клетки отсутствовали. У 7 из них выявлены поствоспалительные изменения (SUVmax от 2,3 до 15,15), у 3 пациентов диагностирована гамартома (SUVmax от 1,1 до 4,2) и у 1 пациента выявлен антракоз.

Аппроксимирование данных осуществляли в статистической программе R 3.5.3 с использованием стандартных инструментов. ROC-анализ проводили в программе SPSS 22.0. Выбор порогового значение осуществляли через расчет индекса Юдена (чувствительность + специфичность – 1). Для визуализации данных анализа использовали графическое приложение Veusz 3.0.1 и SPSS 22.0.

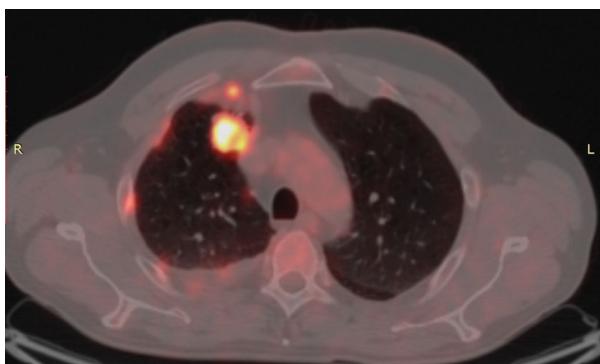


Рис. 1. ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ скан в аксиальной проекции (Fusion). В третьем сегменте правого легкого визуализируется периферическое метаболически активное образование (SUVmax = 18,38), размерами 24 × 26 мм.

Fig. 1. PET-CT with 18F-FDG scan in axial projection (Fusion). In the third segment of the right lung, peripheral metabolically active formation is visualized (SUVmax = 18,38), with dimensions of 24 × 26 mm.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Сравнительная оценка размера новообразования в легком

В целом анализ имеющихся данных по подтвержденным случаям первичного новообразования и метастазам ( $n = 97$ ) указал на общее соответствие размера новообразования согласно данным ПЭТ/КТ и аналогичным (референтным) данным морфологического исследования послеоперационного материала. Среднее значение соотношения оценок «морфология / ПЭТ/КТ» составило 1,15, т.е. ПЭТ/КТ в среднем давал более низкую оценку размера. Однако это не привело к эффекту смещённой оценки: доля случаев, когда указанный метод прогнозировал больший (41 %) или меньший размер новообразования (44 %) были примерно идентичными. Данные по указанному соотношению приведены на рисунке 2.

Разнонаправленный характер связи размера, оцененного по морфологическому исследованию операционного материала и ПЭТ/КТ, отраженный на рисунке

Таблица 1. Доступы и объемы хирургического лечения  
Table 1. Accesses and volumes of surgical treatment

Доступ / Access	Объем операции / Amount of surgical intervention	Количество случаев / Cases number
Видеоторакоскопический доступ / Video thoracoscopic access ( $n = 85$ )	Анатомическая резекция / Anatomical resection	60
	Атипичная резекция / Atypical resection	25
Боковая торакотомия / Lateral thoracotomy ( $n = 23$ )	Анатомическая резекция / Anatomical resection	20
	Атипичная резекция / Atypical resection	3

2, был рассмотрен более детально. Для последующего анализа использовали значения разницы в оценке размера по морфологическому исследованию и данным ПЭТ/КТ. Среднее значение этой величины для  $n = 97$  составило 1,30 мм, при стандартном отклонении 10,55 и ошибке среднего значения 1,07. Применение одновыборочного критерия Стьюдента (ожидаемое значение разницы – 0) указало на отсутствие статистически значимого различия этих двух подходов к оценке размера новообразования ( $p = 0,23$ , границы доверительного интервала различия:  $-0,82 \div 3,44$ ). Аналогичный ( $p = 0,24$ ) результат был получен в случае

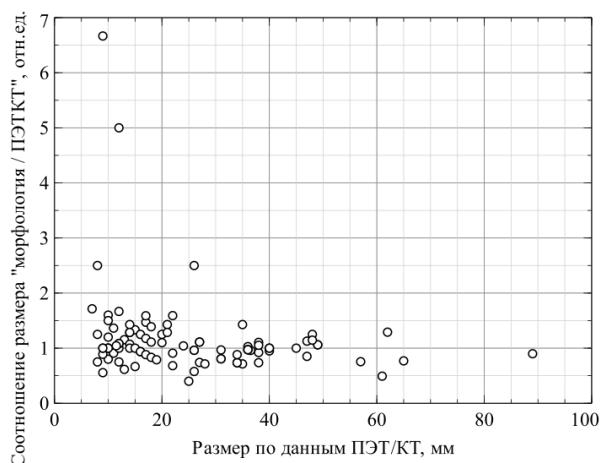


Рис. 2. Распределение соотношения оценок размера новообразования «морфология / ПЭТ/КТ» в зависимости от данных по ПЭТ/КТ.

Fig. 2. Distribution of the ratio of estimates of the size of the neoplasm "morphology / PET/CT" depending on the data on PET/CT.

применения парного критерия Стьюдента (размеры по морфологии и ПЭТ/КТ для каждого пациента).

Анализ соответствия был продолжен: совокупность была разделена на 3 части равного объема, исходно без привязки к определенному среднему значению (среднее значение оценки) или пороговым значениям этих 3 диапазонов размера новообразования (по данным морфологии). В каждом из 3 частей был оценен коэффициент относительного различия размера новообразования по данным морфологии и ПЭТ/КТ (формула 1). На основании значений коэффициента по каждому пациенту были рассчитаны средние значения этого коэффициента и его доверительный интервал для  $\alpha = 0,05$  (табл. 1).

$$k = D(\text{морф.}) - D(\text{ПЭТ/КТ}) / D(\text{ПЭТ/КТ}) \times 100 \% \quad (1)$$

Согласно данным таблицы 1, наблюдается тенденция к недооценке размера новообразования в диапазоне до  $\sim 40$  мм, после которого имеет место (менее выраженная) переоценка размера. Таким образом, врачу онкологу трудно полагаться на размеры опухоли по данным ПЭТ/КТ для правильного стадирования заболевания и планирования лечения. Для того чтобы располагать обоснованной оценкой размера новообразования требуется применение прогностических моделей. На рисунке 3 данные по оценке размеров злокачественных опухолей и метастазов ( $n = 97$ ) представлены в общем виде: по оси ординат – размер новообразования. Для описания данных с целью возможности их последующего прогнозирования применена стандартная линейная модель ( $y = \alpha + \beta \times x$ ).

Применение указанной модели будет в целом давать сбалансированную оценку с некоторым замещением в области малых размеров. Так при детекции новообразования размером 20 мм, фактический

Таблица 2. Коэффициент относительного различия размера новообразования по данным морфологии и ПЭТ/КТ в зависимости от диапазона размеров новообразования по данным морфологии

Table 2. Coefficient of relative difference in the size of the neoplasm according to morphology and PET/CT data scan depending on the size range of the neoplasm according to morphology data

№ диапазон / No. range	Среднее значение оценки по морфологии (пределы диапазона), мм / The average value of the morphology assessment (range limits), mm	Количество значений / Number of values	Среднее значение отклонения, % * (доверительный интервал) / Average deviation value, % * (confidence interval)
1	10,8 (7 $\div$ 14)	30	14,1 (0,3 $\div$ 28,4)
2	20,1 (14 $\div$ 27)	30	11,4 (-3,2 $\div$ 26,0)
3	37,8 (27 $\div$ 49)	30	-3,4 (-10,3 $\div$ 2,4)

Примечание: В таблице представлены данные в диапазоне значений от 7 до 49 мм. Ввиду отсутствия представительной выборки значений выше указанной верхней границы 5 значений в диапазоне 57  $\div$  89 мм в таблице не представлены. Два предположительно артефактных значения исключены из выборки в диапазоне 1 и 2.

\*Если больше 1, то истинное значение по морфологическому исследованию было больше того, что было получено по данным ПЭТ/КТ.

Note: The table shows data in the range of values from 7 to 49 mm. Due to the absence of a representative sample of values above the specified upper limit, 5 values in the range of 57  $\div$  89 mm are not presented in the table. Two presumably artifact values are excluded from the sample in the range 1 and 2.

\*If greater than 1, then the true value of the morphological study was greater than what was obtained from PET/CT data.

размер будет выше (около 22 мм). В случае оценки 40 мм, фактический размер будет уже ниже – 38,5 мм. Процент соответствия оценки размера новообразования в пределах 25 % ошибки составляет 55,7 %, в пределах 50 % ошибки – 84,5 %.

### Применение ПЭТ/КТ в диагностике злокачественных новообразований легких

Проведение ПЭТ/КТ помогает дифференцировать образования онкологической природы. Важную роль в данном вопросе играют размеры очага в легком и уровень накопления РФП. Для нахождения возмож-

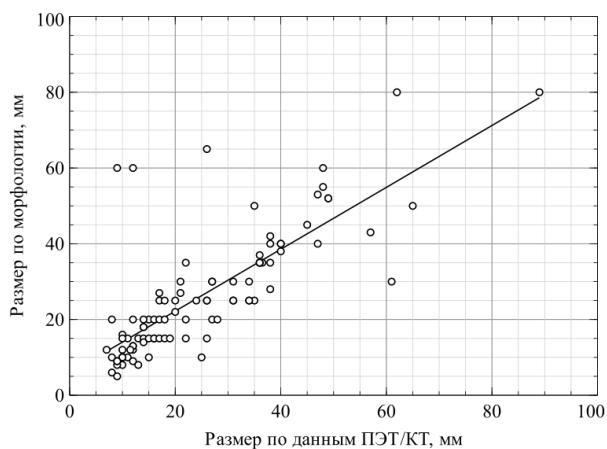


Рис. 3. Соответствие размера опухолевого новообразования по морфологическому исследованию и данным ПЭТ/КТ. Коэффициенты модели, описывающей данные:  $\alpha = 5,862 \pm 1,961$  ( $p < 0,01$ ),  $\beta = 0,817 \pm 0,067$  ( $p < 0,001$ ).

Fig. 3. The correspondence of the size of the tumor neoplasm according to morphological examination and PET/CT data. Coefficients of the model describing the data:  $\alpha = 5.862 \pm 1.961$  ( $p < 0.01$ ),  $\beta = 0.817 \pm 0.067$  ( $p < 0.001$ ).

ного порогового значения был применен ROC-анализ для всей выборки пациентов ( $n = 108$ ), целевую группу при этом составляли пациенты с раком легкого и метастазами в легкие (рис. 4). В качестве прогностических показателей рассматривались: величина SUVmax и оценочный размер, т.е. оценка величины новообразования по данным ПЭТ/КТ (мм).

Данные ROC-анализа указывают на наличие перспективных пороговых значений в диапазоне 4,50  $\div$  6,15 и 18,5  $\div$  19,5 для SUVmax и оценочного размера (мм) соответственно. Пороговые значения согласно индексу Юдена приведены в таблице 2.

В соответствии с данным таблицы 2, величина SUVmax может иметь практическое применение при пороговом значении 5,4 (индекс Юдена составил 0,37), так как здесь сохраняется баланс между чувствительностью и специфичностью, что особенно актуально для образований онкологической природы.

В отличие от SUVmax, показатель оценочного размера образования не может рассматриваться в качестве прогностического параметра.

### Применение ПЭТ/КТ для определения метастатического поражения легких

Проведение ПЭТ/КТ помогает диагностировать отдаленные метастазы, в том числе и в легкие. Особый интерес представляет дифференциальная диагностика метастатического процесса и первичного рака легкого. Для нахождения возможного порогового значения был применен ROC-анализ для всей выборки пациентов ( $n = 108$ ), целевую группу при этом составляли пациенты с метастазами, в то время как пациенты с первичным раком легкого рассматривались вместе со случаями поражения легкого неонкологической этиологии (рис. 5).

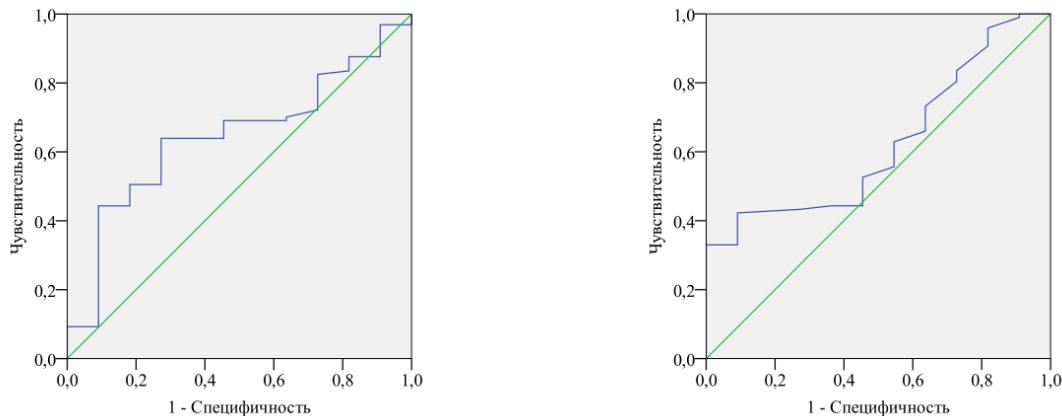


Рис. 4. ROC-кривые для величин SUVmax (а) и оценочный размер (мм, б) в отношении онкологических новообразований (рак легкого и метастазы). Площадь под кривой составила  $0,644 \pm 0,077$  и  $0,624 \pm 0,077$  для SUVmax и оценочного размера соответственно.

Fig. 4. ROC curves for SUVmax values (a) and estimated size (mm, b) for oncological neoplasms (lung cancer and metastases). The area under the curve was  $0.644 \pm 0.077$  and  $0.624 \pm 0.077$  for SUVmax and estimated size, respectively.

Данные ROC-анализа указывают на наличие перспективных пороговых значений в диапазоне 4,35  $\div$  6,26 и 12,5  $\div$  24,5 для SUVmax и оценочного размера соответственно. Пороговые значения согласно индексу Юдена приведены в таблице 3: рассчитаны основные коэффициенты прогностической ценности (табл. 3): чувствительность (Se), специфичность (Sp), точность (Ac), прогностичность положительного (+VP) и отрицательного (-VP) результатов.

В соответствии с данным таблицы 3, величина SUVmax может иметь практическое применение при пороговом значении 4,98 (индекс Юдена составил 0,34). Однако в данном случае мы наблюдаем достаточно низкую чувствительность, которая оказывается и на прогностичности положительного результата, которая едва превышает 0,5 единиц.

Более интересные результаты дает рассмотрение оценочного размера новообразования. Согласно индексу Юдена (0,45) в качестве порогового значения принимается величина 19,0 мм. В этом случае и чувствительность, и специфичность выше уровня в 0,66.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика очагового поражения легкого является актуальной и зачастую сложной задачей в современной онкологии. Рак легкого является ведущей патологией в структуре онкологической заболеваемости и смертности, как в мире, так и в Российской Федерации, а метастатическое поражение легких – одна из самых распространенных клинических ситуаций в онкологии. Непрерывно ведется

**Таблица 3. Прогностическая ценность SUVmax и оценочного размера для определения онкологических новообразований**

**Table 3. Prognostic value of SUVmax and estimated size for determining oncological neoplasms**

	Порог / Threshold	Se	Sp	Ac	+VP	-VP
Величина SUVmax / The value of SUVmax	5,40	0,639	0,727	0,648	0,954	0,186
Оценочный размер по ПЭТ/КТ, мм / Estimated PET/CT size, mm	18,5	0,526	0,545	0,528	0,911	0,115

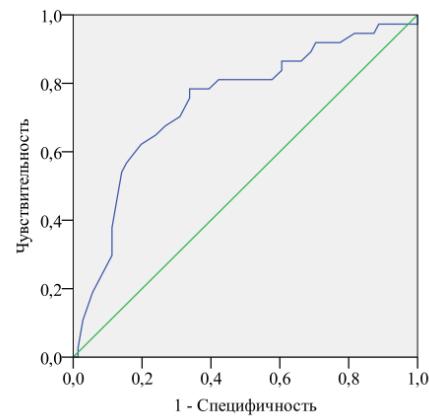
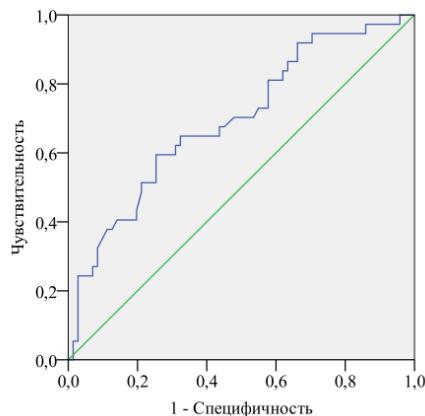


Рис. 5. ROC-кривые для величин SUVmax (а) и оценочный размер (мм, б) в отношении метастазов. Площадь под кривой составила  $0,695 \pm 0,054$  и  $0,742 \pm 0,052$  для SUV и оценочного размера соответственно.

Fig. 5. ROC curves for SUVmax values (a) and estimated size (mm, b) in relation to metastases. The area under the curve was  $0.695 \pm 0.054$  and  $0.742 \pm 0.052$  for the SUV and the estimated size, respectively.

**Таблица 4. Прогностическая ценность SUVmax и оценочного размера для определения метастазов**

**Table 4. Prognostic value of SUVmax and estimated size for determining metastases**

	Порог / Threshold	Se	Sp	Ac	+VP	-VP
Величина SUVmax / The value of SUVmax	4,98	0,595	0,746	0,694	0,550	0,779
Оценочный размер по ПЭТ/КТ, мм / Estimated PET/CT size, mm	19,0	0,784	0,662	0,704	0,547	0,855

поиск новых подходов с применением современного оборудования и РФП. За последние годы в онкологической практике ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ стала одной из самых распространенных и эффективных методик визуализации поражения органов грудной клетки. Современные технологии обработки полученных данных при проведении ПЭТ/КТ помогают не только диагностировать злокачественную природу опухолевого процесса, но и имеют потенциал для прогнозирования гистологического подтипа опухоли [14; 15]. Результаты нашего исследования демонстрируют высокую информативность методики. Однако в мировой литературе имеется ряд публикаций, указывающих на высокую частоту ложноотрицательных и ложноположительных результатов [16; 17]. В связи с этим возрастают необходимость морфологической верификации опухоли легкого при помощи инвазивных методик, которые в свою очередь сопряжены с риском развития осложнений. Дифференциальная диагностика между первичным раком легкого, солитарным метастатическим поражением и доброкачественным процессом принципиально важна, так как подходы к лечению, в том числе и объемы операции, различны.

В нашем исследовании были получены данные, отображающие высокую эффективность методики в диагностике злокачественного поражения легкого. Перспективное пороговое значение  $SUV_{max}$  для выявления опухолевых образований онкологической природы составило  $4,50 \div 4,86$ . Полученные результаты не противоречат международному и отечественному опыту [18–20]. Для более точной оценки метастатического поражения легкого необходимо продолжение исследования с увеличением количества наблюдений,

в том числе и в группе пациентов с доброкачественными образованиями.

Изучение корреляции размеров опухоли по данным ПЭТ/КТ с результатами морфологического исследования дает возможность сделать вывод об имеющейся погрешности методики. Однако применение линейной модели корректировки оценки размера образования по данным ПЭТ/КТ позволяет прогнозировать истинный размер опухоли, что необходимо для правильного стадирования первичного рака легкого, выработки оптимальной тактики лечения и определения объема операции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая данные проведенного анализа, можно сделать вывод о том, что ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ дает относительно точную оценку размера опухолевого образования. Погрешность в пределах 35 % (от размера по ПЭТ/КТ) наблюдается в 76 % случаев, давая в целом заниженную оценку размера до уровня  $\sim 40$  мм, далее – завышенную. Применение линейной модели корректировки оценки размера образования с параметрами  $5,862 + 0,817 \times x$  ( $x$  – размер по ПЭТ/КТ) позволит на основании данных, полученных при проведении данного вида исследования с погрешностью в пределах 50 %, прогнозировать истинный размер опухоли у 84,5 % пациентов. В свою очередь, перспективное пороговое значение  $SUV_{max}$  для выявления опухолевых образований онкологической природы – не менее 5,4. Необходимо дальнейшее изучение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ с разработкой рентгенологических и метаболических критериев злокачественности при различном гистогенезе опухоли.

## Список источников

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L, Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer Journal for Clinicians. 2021 Feb 4. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старицкого, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 239 с.
3. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации «Злокачественное новообразование бронхов и легкого», 2021, 19–20 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>, Дата обращения: 16.08.2022
4. Rui long Z, Daohai X, Li G, Xiaohong W, Chunjie W, Lei T. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. Nucl Med Commun. 2017 Jan;38(1):67–75. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000605>
5. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abraira V, Roqué I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 13;(11):CD009519. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009519.pub2>
6. Divisi D, Barone M, Zaccagna G, Crisci R. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of solitary pulmonary nodule: a review. Ann Med. 2017 Nov;49(7):626–635. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1339906>
7. Li S, Zhao B, Wang X, Yu J, Yan S, Lv C, et al. Overestimated value of (18)F-FDG PET/CT to diagnose pulmonary nodules: Analysis of 298 patients. Clin Radiol. 2014 Aug;69(8):e352–357. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.04.007>

8. Opoka L, Kunikowska J, Podgajny Z, Szołkowska M, Błasińska-Przerwa K, Burakowska B, et al. Accuracy of FDG PET/CT in the evaluation of solitary pulmonary lesions – own experience. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(3):198–205. <https://doi.org/10.5603/PiAP.2014.0027>

9. Divisi D, Barone M, Bertolaccini L, Zaccagna G, Gabriele F, Crisci R. Diagnostic performance of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of solitary pulmonary nodule: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2018 Apr;10(Suppl 7):S779–S789. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.126>

10. Farid K, Poullias X, Alifano M, Regnard JF, Servois V, Caillat-Vigneron N, et al. Respiratory-gated imaging in metabolic evaluation of small solitary pulmonary nodules: 18F-FDG PET/CT and correlation with histology. *Nucl Med Commun.* 2015 Jul;36(7):722–727. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000311>

11. Nakajo M, Jinguji M, Aoki M, Tani A, Sato M, Yoshiura T. The clinical value of texture analysis of dual-time-point 18F-FDG-PET/CT imaging to differentiate between 18F-FDG-avid benign and malignant pulmonary lesions. *Eur Radiol.* 2020 Mar;30(3):1759–1769. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06463-7>

12. Frood R, McDermott G, Scarsbrook A. Respiratory-gated PET/CT for pulmonary lesion characterisation-promises and problems. *Br J Radiol.* 2018 Jun;91(1086):20170640. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170640>

13. Erdoğan M, Evrimler Ş, Aydin H, Karaibrahimoğlu A, Şengül SS. Solitary Pulmonary Nodule: Morphological Effects on Metabolic Activity Assessment. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2019 Sep 6;28(3):112–119. <https://doi.org/10.4274/mirt.galenos.2019.65707>

14. Zhou Y, Ma XL, Zhang T, Wang J, Zhang T, Tian R. Use of radiomics based on 18F-FDG PET/CT and machine learning methods to aid clinical decision-making in the classification of solitary pulmonary lesions: an innovative approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Aug;48(9):2904–2913. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05220-7>

15. Hyup SH, Ahn MS, Koh YW, Lee SJ. A Machine-Learning Approach Using PET-Based Radiomics to Predict the Histological Subtypes of Lung Cancer. *Clin Nucl Med.* 2019 Dec;44(12):956–960. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002810>

16. Lohrmann C, Weber WA. What is the clinical value of PET/CT in the diagnosis of pulmonary nodules? *Zentralbl Chir.* 2014 Feb;139(1):108–113. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1360182>

17. Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ, Huang Y. The value of 18F-FDG-PET/CT in the diagnosis of solitary pulmonary nodules: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(12):e0130. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010130>

18. Lin J, Wang L, Ji X, Zheng X, Tang K. Characterization of 18F-fluorodeoxyglucose metabolic spatial distribution improves the differential diagnosis of indeterminate pulmonary nodules and masses with high fluorodeoxyglucose uptake. *Quant Imaging Med Surg.* 2021 Apr;11(4):1543–1553. <https://doi.org/10.21037/qims-20-768>

19. Tang K, Wang L, Lin J, Zheng X, Wu Y. The value of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of different size of solitary pulmonary nodules. *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar;98(11):e14813. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014813>

20. Lococo F, Muoio B, Chiappetta M, Nachira D, Petracca Ciavarella L, Margaritora S, et al. Diagnostic Performance of PET or PET/CT with Different Radiotracers in Patients with Suspicious Lung Cancer or Pleural Tumours according to Published Meta-Analyses. *Contrast Media Mol Imaging.* 2020;2020:5282698. <https://doi.org/10.1155/2020/5282698>

## References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer Journal for Clinicians.* 2021 Feb 4. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

2. The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. M.: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020, 239 p. (In Russ.).

3. Association of Oncologists of Russia. Clinical recommendations "Malignant neoplasm of the bronchi and lung", 2021, 19–20 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>, Accessed: 16.08.2022. (In Russ.).

4. Rui long Z, Daohai X, Li G, Xiaohong W, Chunjie W, Lei T. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2017 Jan;38(1):67–75. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000605>

5. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abraira V, Roqué I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 13;(11):CD009519. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009519.pub2>

6. Divisi D, Barone M, Zaccagna G, Crisci R. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of solitary pulmonary nodule: a review. *Ann Med.* 2017 Nov;49(7):626–635. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1339906>

7. Li S, Zhao B, Wang X, Yu J, Yan S, Lv C, et al. Overestimated value of (18)F-FDG PET/CT to diagnose pulmonary nodules: Analysis of 298 patients. *Clin Radiol.* 2014 Aug;69(8):e352–357. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.04.007>

8. Opoka L, Kunikowska J, Podgajny Z, Szołkowska M, Błasińska-Przerwa K, Burakowska B, et al. Accuracy of FDG PET/CT in the evaluation of solitary pulmonary lesions – own experience. *Pneumol Alergol Pol.* 2014;82(3):198–205. <https://doi.org/10.5603/PiAP.2014.0027>

9. Divisi D, Barone M, Bertolaccini L, Zaccagna G, Gabriele F, Crisci R. Diagnostic performance of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of solitary pulmonary nodule: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2018 Apr;10(Suppl 7):S779–S789. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.126>

10. Farid K, Poullias X, Alifano M, Regnard JF, Servois V, Caillat-Vigneron N, et al. Respiratory-gated imaging in metabolic evaluation of small solitary pulmonary nodules: 18F-FDG PET/CT and correlation with histology. *Nucl Med Commun.* 2015 Jul;36(7):722–727. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000311>

11. Nakajo M, Jinguji M, Aoki M, Tani A, Sato M, Yoshiura T. The clinical value of texture analysis of dual-time-point 18F-FDG-PET/CT imaging to differentiate between 18F-FDG-avid benign and malignant pulmonary lesions. *Eur Radiol.* 2020 Mar;30(3):1759–1769. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06463-7>

12. Frood R, McDermott G, Scarsbrook A. Respiratory-gated PET/CT for pulmonary lesion characterisation-promises and problems. *Br J Radiol.* 2018 Jun;91(1086):20170640. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170640>

13. Erdoğan M, Evrimler Ş, Aydin H, Karaibrahimoğlu A, Şengül SS. Solitary Pulmonary Nodule: Morphological Effects on Metabolic Activity Assessment. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2019 Sep 6;28(3):112–119. <https://doi.org/10.4274/mirt.galenos.2019.65707>

14. Zhou Y, Ma XL, Zhang T, Wang J, Zhang T, Tian R. Use of radiomics based on 18F-FDG PET/CT and machine learning methods to aid clinical decision-making in the classification of solitary pulmonary lesions: an innovative approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Aug;48(9):2904–2913. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05220-7>

15. Hyup SH, Ahn MS, Koh YW, Lee SJ. A Machine-Learning Approach Using PET-Based Radiomics to Predict the Histological Subtypes of Lung Cancer. *Clin Nucl Med.* 2019 Dec;44(12):956–960. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002810>

16. Lohrmann C, Weber WA. What is the clinical value of PET/CT in the diagnosis of pulmonary nodules? *Zentralbl Chir.* 2014 Feb;139(1):108–113. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1360182>

17. Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ, Huang Y. The value of 18F-FDG-PET/CT in the diagnosis of solitary pulmonary nodules: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(12):e0130. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010130>

18. Lin J, Wang L, Ji X, Zheng X, Tang K. Characterization of 18F-fluorodeoxyglucose metabolic spatial distribution improves the differential diagnosis of indeterminate pulmonary nodules and masses with high fluorodeoxyglucose uptake. *Quant Imaging Med Surg.* 2021 Apr;11(4):1543–1553. <https://doi.org/10.21037/qims-20-768>

19. Tang K, Wang L, Lin J, Zheng X, Wu Y. The value of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of different size of solitary pulmonary nodules. *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar;98(11):e14813. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014813>

20. Lococo F, Muoio B, Chiappetta M, Nachira D, Petracca Ciavarella L, Margaritora S, et al. Diagnostic Performance of PET or PET/CT with Different Radiotracers in Patients with Suspicious Lung Cancer or Pleural Tumours according to Published Meta-Analyses. *Contrast Media Mol Imaging.* 2020;2020:5282698. <https://doi.org/10.1155/2020/5282698>

#### Информация об авторах:

Афонин Григорий Владиславович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, ResearcherID: 0-3150-2017

Глухарева Анастасия Евгеньевна – клинический ординатор, лаборант исследователь, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>, SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

Смоленов Евгений Игоревич – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Колобаев Илья Владимирович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091

Бекетов Евгений Евгеньевич – к.б.н., заведующий лабораторией биоматериалов и тканевых конструкций, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2485-6482>, SPIN: 9255-1920, AuthorID: 670799, ResearcherID: A-6717-2015

Петров Леонид Олегович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии им. В. П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

**Information about authors:**

Grigorii V. Afonin ✉ – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, ResearcherID: 0-3150-2017

Anastasiya E. Glukhareva – clinical resident, laboratory assistant researcher, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>, SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

Evgenii I. Smolenov – Cand. Sci. (Med.), researcher of the Department of Radiation and surgical treatment of thoracic diseases, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Ilya V. Kolobaev – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation and surgical treatment of diseases of the thoracic, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091

Evgenii E. Beketov – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Biomaterials and Tissue Structures, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2485-6482>, SPIN: 9255-1920, AuthorID: 670799, ResearcherID: A-6717-2015

Leonid O. Petrov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), professor of the Russian Academy of Sciences, director, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation; general manager, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; professor of the department of oncology and x-ray radiology named after V. P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

**Вклад авторов:**

Афонин Г. В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Глухарева А. Е. – научное редактирование, оформление библиографии;

Смоленов Е. И. – научное редактирование;

Бекетов Е. Е. – техническое редактирование, статистическая обработка, подготовка иллюстраций;

Колобаев И. В. – научное редактирование;

Петров Л. О. – научное редактирование;

Иванов С. А. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Authors contribution:**

Afonin G. V. – development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, preparation of the article;

Glukhareva A. E. – scientific editing, bibliography design;

Smolenov E. I. – scientific editing;

Beketov E. E. – scientific editing, design technical editing, statistical processing, preparation of illustrations; bibliographies;

Kolobaev I. V. – scientific editing;

Petrov L. O. – scientific editing;

Ivanov S. A. – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.



## УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ (ПАТТЕРНЫ) МЕТАСТАЗОВ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В МЯГКИЕ ТКАНИ ШЕИ

В. С. Паршин<sup>✉</sup>, А. А. Веселова, П. Д. Беспалов, В. В. Полькин, П. И. Гарбузов

МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация

parshin@mrrc.obnisk.ru

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка ультразвуковых (УЗ) признаков и комплексов (паттернов) признаков метастазов папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) в мягкие ткани шеи.

**Материалы и методы.** В исследование включено 335 гистологически подтверждённых метастазов и 102 доброкачественных лимфатических узла (ЛУ). Статистическая обработка проведена в программе SPSS. Достоверность между группами оценена по критерию  $t$  с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Рассчитана информативность УЗ признаков и паттернов признаков, и вероятность наличия метастаза с использованием бинарной логистической регрессии.

**Результаты.** Изучено 14 критериев метастазов. Установлено 33 признака – разновидностей критериев. При проведении статистического анализа установлено шесть наиболее информативных критериев: кальцинаты, контуры, форма, соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, состояние (дифференциация) коркового и мозгового слоев, эхоструктура. Для создания комплексов (паттернов) ультразвуковых признаков использовано сочетание данных признаков между собой и установлено пять паттернов. Первый паттерн, включающий соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования и эхоструктуру, обладает чувствительностью (Se) 97 %, диагностической точностью (Ac) – 96,5 %, площадью под кривой (AUC) – 96 %, вероятность колеблется от 95 до 99 %. Se второго паттерна, включающего соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуру и форму, составила 97,2 %, Ac – 96,8 %, AUC – 97,3 %, вероятность – 95–100 %. Третий паттерн, включающий соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, природу, форму и контуры, и четвертый паттерн, включающий следующие критерии соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуру, форму, контуры и дифференциацию на корковый и мозговой слои, обладают Se 96,9 %, Ac – 97,1 %, AUC – 98,7 %, вероятностью – 88–100 %. Пятый паттерн, включающий соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуру, форму; контуры и дифференциацию на коркового и мозгового слоев; кальцинаты, обладает Se – 99,6 %, Ac – 99,5 %, AUC – 99,9 %, вероятностью – 94–100 %.

**Заключение.** Установлено пять паттернов метастатического поражения ЛУ при ПРЩЖ, информативность УЗ метода увеличивается от первого к пятому паттерну. Se которого достигает 99,6 %, Ac – 99,5, AUC достигают – 99,9 %, вероятность колеблется от 94 до 100 %.

### Ключевые слова:

метастаз, лимфатический узел, папиллярный рак щитовидной железы, ультразвуковое исследование, паттерн

### Для корреспонденции:

Паршин Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: parshin@mrrc.obnisk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>

SPIN: 3352-9051, AuthorID: 132609

ResearcherID: AAB-2706-2020

Scopus Author ID: 7006120592

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности:** выражаем слова благодарности коллективу клинико-морфологического отдела за сбор гистологических данных и научное редактирование, и коллективу научно-организационного отдела за научное редактирование.

### Для цитирования:

Паршин В. С., Веселова А. А., Беспалов П. Д., Полькин В. В., Гарбузов П. И. Ультразвуковые комплексы (паттерны) метастазов папиллярного рака щитовидной железы в мягкие ткани шеи. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 91–105. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-7>

Статья поступила в редакцию 22.04.2022; одобрена после рецензирования 25.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Паршин В. С., Веселова А. А., Беспалов П. Д., Полькин В. В., Гарбузов П. И., 2022.

# ULTRASOUND PATTERNS OF METASTASES FROM PAPILLARY THYROID CANCER IN THE NECK SOFT TISSUES OF THE NECK

V. S. Parshin<sup>✉</sup>, A. A. Veselova, P. D. Bespalov, V. V. Polkin, P. I. Garbuzov

A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation  
✉ parshin@mrrc.obninsk.ru

## Abstract

**Purpose of the study.** To assess ultrasound features and patterns of features for metastatic papillary thyroid cancer (PTC) in soft tissues of the neck.

**Materials and methods.** The study included 335 histologically confirmed metastases and 102 benign lymph nodes (LN). Statistical processing was carried out in the SPSS program. The reliability between the groups was assessed by criterion *t* with a significance level of *p* < 0.05. The informative value of ultrasound signs and patterns of signs, and the probability of the presence of metastasis using binary logistic regression are calculated.

**Results.** The 14 criteria for metastasis have been studied. There are 33 signs, i.e. types of criteria. During the statistical analysis, six most informative criteria were established: calcifications, contours, shape, depth-to-width ratio in the transverse scanning plane, state (differentiation) of the cortical and cerebral layers, echostructure. To create complexes (patterns) of ultrasonic signs, a combination of these signs was used among themselves, and five patterns were established. The first pattern, including the depth-to-width ratio in the transverse scanning plane and the echo structure, has a sensitivity (Se) of 97 %, diagnostic accuracy (Ac) of 96.5 %, area under the curve (AUC) of 96 %, the probability ranges from 95 to 99 %. The Se of the second pattern, including the ratio of depth to width in the transverse scanning plane, echostructure and shape, was 97.2 %, Ac – 96.8 %, AUC – 97.3 %, probability – 95–100 %. The third pattern, including the ratio of depth to width in the transverse scanning plane, nature, shape and contours, and the fourth pattern, including the following criteria, the ratio of depth to width in the transverse scanning plane, echostructure, shape, contours and differentiation into cortical and cerebral layers, have Se 96.9 %, Ac – 97.1 %, AUC – 98.7 %, probability – 88–100 %. The fifth pattern, including the ratio of depth to width in the transverse scanning plane, echostructure, shape; contours; state (differentiation) of the cortical and cerebral layers; calcinates, has Se – 99.6 %, Ac – 99.5 %, AUC – 99.9 %, probability – 94–100 %.

**Conclusion.** Five patterns of metastatic involvement of lymph nodes in PTC were found. The informative value of US increased from the first to the fifth pattern achieving a Se of 99.6 %, Ac of 99.5 %, AUC of 99.9 %. The probability ranged from 94 % to 100 %.

## Keywords:

metastasis, lymph node, papillary thyroid cancer, ultrasound examination, pattern

## For correspondence:

Vladimir S. Parshin – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the department of ultrasound diagnostics and minimally invasive technologies, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: parshin@mrrc.obninsk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>

SPIN: 3352-9051, AuthorID: 132609

ResearcherID: AAB-2706-2020

Scopus Author ID: 7006120592

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

**Information about funding:** we would like to express our gratitude to the staff of the Clinical Morphological Department for the collection of histological data and scientific editing. We extend our grateful thanks to the staff of the Scientific Educational Department for scientific editing.

## For citation:

Parshin V. S., Veselova A. A., Bespalov P. D., Polkin V. V., Garbuzov P. I. Ultrasound patterns of metastases from papillary thyroid cancer in soft tissues of the neck. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 91-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-7>

The article was submitted 22.04.2022; approved after reviewing 25.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Метастазы папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) могут возникать в результате лимфогенного, гематогенного и имплантационного механизма развития [1]. При этом ПРЩЖ характеризуется ранним распространением на регионарные лимфатические узлы (ЛУ) [2]. Частота метастазирования в регионарные ЛУ шеи составляет от 48 до 70,7 % [3–6].

Метастазы выявляются как у больных с впервые выявленным диагнозом ПРЩЖ, так и у лиц после хирургического вмешательства по поводу ПРЩЖ [7]. Выявить измененные ЛУ шеи пальпаторно не всегда возможно, поэтому одним из ведущих методов диагностики патологии ЛУ является ультразвуковое исследование (УЗИ), с использованием различных режимов и методик, дающие высоконформативные результаты [8]. Традиционно УЗИ ЛУ шеи предусматривает использование В – режима и различных видов оценки кровотока [9; 10]. В В-режиме оценивают локализацию, количество, форму, размер, состояние капсулы, структуру и взаимоотношение с соседними органами и тканями [9; 11]. В режимах цветового и энергетического доплеровского картирования изучают сосудистый рисунок [9; 11]. Дополнительно применяется эластография – компрессионная и сдвиговой волны [12].

Несмотря на значительное улучшение существующих методов визуализации, вопрос о создании комплекса специфических ультразвуковых (УЗ) признаков метастатического поражения ЛУ при ПРЩЖ, на основе которых можно провести дифференциальную диагностику метастазов и доброкачественных ЛУ, остается сложной задачей лучевой диагностики.

**Цель исследования:** оценка УЗ признаков и комплексов (паттернов) признаков метастазов ПРЩЖ в мягкие ткани шеи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 335 метастазов в ЛУ ПРЩЖ. Все метастазы имели гистологическое подтверждение. Контрольная группа составила 102 доброкачественных ЛУ. Всем пациентам УЗИ выполнено на аппарате Sonoline Antares линейным датчиком с переменной частотой 9–11 МГц в В-режим и режимах цветового и энергетического доплеровского картирования.

Статистическая обработка проведена в программе SPSS Statistics 17.0. Достоверность между группами оценена по критерию  $t$  с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Информативность признаков и паттернов признаков рассчитана в виде чувствительности (Se), диагностической точности (Ac), площади под кривой при

ROC анализе (AUC). Вероятность наличия метастаза оценена по паттерну признаков с использованием бинарной логистической регрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования при проведении УЗИ установлено 14 критериев описывающих метастаз: 1 – соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования; 2 – природа; 3 – форма; 4 – контуры; 5 – состояние (дифференциация) коркового и мозгового слоев; 6 – кальцинаты; 7 – васкуляризация; 8 – количество. В случае прилежания метастаза к мышцам (локальная компрессия и прорастание в мышцу) или венам (локальная компрессия, отклонение вены, нарушение кровотока, прорастание) оценивается его взаимоотношение с ними.

В таблице 1 (Группа А) представлена частота изучаемых УЗ критериев и их разновидностей (признаков), где группа А – это метастазы независимо от каких-либо факторов – пола, возраста, длительности заболевания, размеров и т.д. Считали, что метастаз – это всегда дополнительное объемное образование в мягких тканях шеи. Выявив дополнительное объемное образование, приступали к его идентификации по критериям и признакам.

Каждый критерий имеет разновидности в виде признаков, например, соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования разделено на две разновидности: более 0,5 и менее 0,5; эхоструктура разделена на три разновидности: тканевую без дорзального усиления УЗ сигнала; тканевую с дорзальным усилением УЗ-сигнала и тканевую с жидкостным компонентом и т.д. Каждая разновидность критериев обозначена как признак. Количество признаков – 33.

Для метастазов всех размеров соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования составило более 0,5 в 98,2 % случаев. Полученные нами данные сопоставимы с литературными данными. Так в работе группы авторов, где у 80 % метастатически измененных ЛУ соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования составило более 0,5 [13].

Эхоструктура метастаза имела три признака: тканевую без дорзального усиления УЗ сигнала (41,5 %), тканевую с дорзальным усилением УЗ сигнала (37 %) и тканевую в сочетание с жидкостным компонентом (21,5 %). Сходные данные приведены в других работах, где кистозные изменения в метастатических ЛУ при ПРЩЖ встречаются в 16,6–26,5 % наблюдений [14; 15]. Учет данного критерия крайне важен при выполнении тонкоигольной или толстоигольной

Таблица 1. Ультразвуковые признаки метастазов папиллярного рака щитовидной железы в мягкие ткани шеи  
Table 1. Ultrasound signs of papillary thyroid cancer metastases in the soft tissues of the neck

Критерий / Criteria	Признак / Sign	Частота признаков / Frequency of the signs						Достоверность различий между группами / Reliability of differences between groups							
		Группа А / Group A (все размеры) / All sizes		Группа Б / Group B (до 1 см) / Up to 1 cm		Группа В / Group C (1,1-2 см) / 1.1-2cm		Группа Г (2 и более см) / Group D (2 and more cm)		А и Б / A and B		А и В / A and C		А и Г / A and D	
n	%	n	%	n	%	n	%	t	p	t	p	t	p		
Соотношение глубины к ширине / Depth-to-width ratio	Более 0,5 / More than 0,5	329	98,2	74	97,4	205	98,6	50	98,0	0,4	>0,05	0,5	>0,05	0,09	>0,05
	Менее 0,5 / Less than 0,5	6	1,8	2	2,6	3	1,4	1	2,0	0,4	>0,05	0,5	>0,05	0,09	>0,05
Эхоструктура / Echo structure	Тканевая без дорзального усиления / Tissue without dorsal reinforcement	139	41,5	42	55,3	89	42,8	8	15,7	2,2	<0,05	0,4	>0,05	4,4	<0,001
	Тканевая с дорзальным усилением / Tissue with dorsal reinforcement	124	37,0	26	34,2	79	38,0	19	37,2	0,5	>0,05	0,3	>0,05	0,03	>0,05
	Тканевая и жидкостная / Tissue and fluid	72	21,5	8	10,5	40	19,2	24	47,1	2,6	<0,05	1,0	>0,05	3,4	<0,001
Форма / Shape	Правильная / Correct	118	35,2	42	55,3	62	29,8	14	27,5	3,2	<0,01	1,3	>0,05	1,1	>0,05
	Неправильная / Incorrect	217	64,8	34	44,7	146	70,2	37	72,5	3,2	<0,01	1,3	>0,05	1,1	>0,05
	Четкие / Distinct	216	64,5	58	76,3	128	61,5	30	58,8	2,1	<0,05	0,7	>0,05	0,8	>0,05
Контуры / Contours	Логично нечеткие / Locally fuzzy	56	16,7	6	7,9	39	18,8	11	21,6	2,4	<0,05	0,6	>0,05	0,8	>0,05
	Нечеткие / Fuzzy	63	18,8	12	15,8	41	19,7	10	19,6	0,6	>0,05	0,2	>0,05	0,1	>0,05
	Отсутствует полностью /Totally absent	259	77,3	55	72,4	158	76,0	46	90,2	0,9	>0,05	0,3	>0,05	2,7	<0,01
Дифференциация на корковый и мозговой слой / Differentiation into cortical and cerebral layers	Частично сохранена / Partially preserved	72	21,5	21	27,6	46	22,1	5	9,8	1,1	>0,05	0,2	>0,05	2,4	<0,05
	Сохранена / Preserved	4	1,2	—	—	4	1,9	—	—	—	—	—	—	—	—
	Без дорзального стирания / Without dorsal erasure	92	27,5	14	18,4	61	29,3	17	33,4	1,8	>0,05	0,6	>0,05	0,8	>0,05
Кальцинаты / Calcinates	С дорзальным стиранием / With dorsal erasure	32	9,5	7	9,2	21	10,1	4	7,8	0,1	>0,05	0,2	>0,05	0,4	>0,05
	Отсутствуют / Absent	211	63,0	55	72,4	126	60,6	30	58,8	1,6	>0,05	0,6	>0,05	0,6	>0,05
	Аваскулярные / Avascular	169	50,4	49	64,5	100	48,1	20	39,2	2,3	<0,05	0,5	>0,05	1,5	>0,05
Васкуляризация / Vascularization	Единичные / Singular	85	25,4	17	22,4	48	23,1	20	39,2	0,5	>0,05	0,6	>0,05	1,9	>0,05
	Множественные / Multiple	81	24,2	10	13,2	60	28,8	11	21,6	2,4	<0,05	1,2	>0,05	0,4	>0,05
	Одиночный / Solitary	312	93,1	71	93,4	193	92,8	48	94,1	0,1	>0,05	0,1	>0,05	0,2	>0,05
Количество / Number	2 и более / 2 and more	23	6,9	5	6,6	15	7,2	3	5,9	0,2	>0,05	0,1	>0,05	0,3	>0,05
Отношение к мышцам / Relation to muscles	Рядом с мышцами / Close to the muscles	206	61,5	42	55,3	126	60,6	38	74,5	1,0	>0,05	0,2	>0,05	1,9	>0,05
	Вне мышц / Outside the muscles	129	38,5	34	44,7	82	39,4	13	25,5	1,0	>0,05	0,2	>0,05	0,07	>0,05
Отношение к венам / Relation to veins	Вне вены / Outside the vein	125	37,3	38	50,0	72	34,6	15	29,4	2,0	<0,05	0,6	>0,05	1,1	>0,05
	Рядом с веной / Close to the vein	210	62,7	38	50,0	136	65,4	36	70,6	2,0	<0,05	0,6	>0,05	1,1	>0,05

**Таблица 2. Частота признаков при метастазах, расположенных рядом с мышцами ( $n = 206$ )**  
**Table 2. Frequency of signs in metastases located next to muscles ( $n = 206$ )**

Критерии/Признаки / Criteria/Signs	(все размеры) / Group A (All sizes)	Частота признаков / Frequency of signs						Достоверность различий между группами / Reliability of differences between groups								
		Группа А			Группа Б			Группа Г			Группа А и Б / Group A and B			Группа А и В / Group A and C		
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	
Локальная компрессия мышцы / Local muscle compression	Да / Yes	189	91,7	36	85,7	117	92,9	36	94,7	1,1	>0,05	1,3	>0,05	0,4	>0,05	
	Нет / No	17	8,3	6	14,3	9	7,1	2	5,3	0,4	>0,05	0,3	>0,05	0,07	>0,05	
Прорастание в мышцу / Growth into muscle	Да / Yes	13	6,3	0	0	7	5,6	6	15,8	–	–	–	–	0,5	>0,05	
	Нет / No	193	93,7	42	100,0	119	94,4	32	84,2	2,6	<0,01	2,4	<0,05	1,5	>0,05	

**Таблица 3. Частота признаков при метастазах, расположенных рядом с веной ( $n = 210$ )**  
**Table 3. Frequency of signs in metastases located near the vein ( $n = 210$ )**

Критерии/Признаки / Criteria/Signs	(все размеры) / Group A (all sizes)	Частота признаков / Frequency of signs						Достоверность различий между группами / Reliability of differences between groups								
		Группа А			Группа Б			Группа Г			Группа А и Б / Group A and B			Группа А и В / Group A and C		
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	
Локальная компрессия вены / Local compression of the vein	Да / Yes	197	93,8	31	81,6	130	95,6	36	100	1,9	>0,05	2,6	<0,05	2,4	<0,05	
	Нет / No	13	6,2	7	18,4	6	4,4	0	0	0,8	>0,05	–	–	–	–	
Отклонение вены / Vein deviation	Да / Yes	188	89,5	30	79,0	122	89,7	36	100	1,3	>0,05	2,8	<0,05	3,7	<0,001	
	Нет / No	22	10,5	8	21,1	14	10,3	0	0	0,6	>0,05	–	–	–	–	
Нарушение кровотока / Violation of blood flow	Да / Yes	181	86,2	27	71,1	118	86,8	36	100	1,7	>0,05	3,2	<0,05	1,6	>0,05	
	Нет / No	29	13,8	11	28,9	18	13,2	0	0	0,9	>0,05	–	–	–	–	
Прорастание в вену / Germination into a vein	Да / Yes	7	3,3	0	0	6	4,4	1	2,8	–	–	–	–	–	–	
	Нет / No	203	96,7	38	100	130	95,6	35	97,2	2,4	<0,05	0,9	>0,05	0,5	>0,05	

биопсий, так как при метастазах ПРЩЖ в ЛУ часто наблюдаются жидкостные участки (от включений небольших размеров до кистозной трансформации узла) [16], и чем наиболее выраженный жидкостной компонент, тем сложнее получить качественный

аспирационный материал. Тканевая эхоструктура метастаза была представлена гипоэхогенной, изоэхогенной или гиперэхогенной тканью.

Метастазы имели неправильную форму в 64,8 %, однако и правильная форма наблюдалась в 35,2 %.

**Таблица 4. Достоверность признаков между метастазами и неизмененными лимфатическими узлами (размерами до 2 см)**  
**Table 4. Reliability of signs between metastases and unchanged lymph nodes (up to 2 cm in size)**

Критерий / Criteria	Признаки / Sign	Частота признаков / Frequency of signs						Достоверность различий / Reliability of differences	
		Метастазы / Metastases (n = 284)		Неизмененные лимфатические узлы / Unchanged lymph nodes (n = 89)		t	p		
		n	%	n	%				
Соотношение глубины к ширине / Depth-to-width ratio	Более 0,5 / More than 0,5	279	98,2	8	9,0	28,3	< 0,001		
	Менее 0,5 / Less than 0,5	5	1,8	81	91,0	28,3	< 0,001		
Природа / Nature	Тканевая без дорзального усиления / Tissue without dorsal reinforcement	131	46,1	72	80,9	6,8	< 0,001		
	Тканевая с дорзальным усилием / Tissue with dorsal reinforcement	105	37,0	12	13,5	5,1	< 0,001		
	Тканевая и жидкостная / Tissue and liquid	48	16,9	5	5,6	3,4	< 0,001		
Форма / Shape	Правильная / Correct	104	36,6	88	98,9	20,3	< 0,001		
	Неправильная / Incorrect	180	63,4	1	1,1	20,3	< 0,001		
Контуры / Contours	Четкие / Distinct	190	66,9	89	100,0	11,8	< 0,001		
	Локально нечеткие / Locally fuzzy	63	22,2	–	–	–	–		
	Нечеткие / Fuzzy	31	10,9	–	–	–	–		
Дифференциация на корковый и мозговой слои / Differentiation into cortical and cerebral layers	Отсутствует / Absent	208	73,2	19	21,3	10,2	< 0,001		
	Частично сохранена / Partially preserved	65	22,9	–	–	–	–		
	Сохранена / Preserved	11	3,9	70	78,7	16,6	< 0,001		
Кальцинаты / Calcinates	Без дорзального стирания / Without dorsal erasure	75	26,4	–	–	–	–		
	С дорзальным стиранием / With dorsal erasure	28	9,8	–	–	–	–		
	Отсутствуют / Absent	181	63,7	89	100,0	12,7	< 0,001		
Васкуляризация / Vascularization	Аваскулярные / Avascular	149	52,5	77	86,5	7,2	< 0,001		
	Единичные / Solitary	65	22,9	–	–	–	–		
	Множественные / Multiple	70	24,6	12	13,5	2,5	< 0,05		
Количество / Number	Одиночный / Singular	264	93,0	59	66,3	5,1	< 0,001		
	2 и более / 2 and more	20	7,0	30	33,7	5,1	< 0,001		

Оценивая контуры метастаза, нами были выделены три разновидности: четкие на всем протяжении (в 64,5 % случаев), нечеткие локально (в 16,7 %), нечеткие в целом (в 18,8 %). Нечеткость контуров может указывать на инфильтрацию метастазом рядом расположенных тканей и способствовать генерализации онкологического заболевания.

Следующим признаком являлась оценка состояния коркового и мозгового слоев. Так, по мнению Dudea, S. M. и соавт., наличие дифференциации на корковый и мозговой слои является одним из достоверных признаков доброкачественного ЛУ [17]. В нашем исследовании в 77,3 % метастатических ЛУ дифференциация на корковый и мозговой слои отсутствовала полностью, в 21,5 % наблюдениях – дифференциация присутствовала частично, в 1,2 % – дифференцировка сохранялась. Эти результаты подтверждаются проведенным ранее исследованием, где было установлено, что у 88 % метастатических ЛУ отсутствовала дифференцировка на корковый и мозговой слои [13]. Полное объяснение данного феномена нуждается в дальнейшем изучении.

По данным литературы наличие кальцинатов в структуре ЛУ характерно для ПРЩЖ [18]. В настоящей работе

в 37 % метастазов наблюдали кальцинаты. Кальцинаты обычно сопровождаются дорзальным стиранием УЗ сигнала, но в 27,5 % наблюдениях они были настолько малы, что дорзальное стирание отсутствовало.

УЗ метод позволял без искусственного контрастирования оценивать ваксуляризацию – более половины метастазов являлись аваскулярными, с единичными сосудами (в структуре определяется до 5 сосудистых локусов) – в 25,4 % и в 24,2 % случаев определялись множественные сосуды. Признак также важен при выполнении биопсии – из гиперваскулярных метастазов получить качественный аспирационный материал крайне сложно. В то же время, внедрение в клиническую практику методик искусственного контрастирования может изменить эти соотношения.

В одном уровне, как правило, имелся одиночный метастаз – 93,1 %, тем не менее, в 6,9 % количество метастазов в одном уровне могло быть 2 и более, либо они проявлялись как конгломерат, который располагался одновременно в нескольких уровнях.

При УЗИ ЛУ шеи важно оценить взаимосвязь с прилежащими органами [19]. Наличие таких признаков как, сдавление и инфильтрация окружающих тканей, нарушение кровотока по сосудам свидетельствует

**Таблица 5. Информативность ультразвуковых признаков и паттернов при метастазах папиллярного рака щитовидной железы в мягкие ткани шеи.**

**Table 5. Informative value of ultrasound signs and patterns in metastases of papillary thyroid cancer in the soft tissues of the neck.**

Ультразвуковые критерии / Ultrasound criteria	Информативность отдельных ультразвуковых критериев и паттернов (комплексов) / Informativeness of individual ultrasound criteria and patterns (complexes)			
	Se (%)	Ac (%)	AUC	Вероятность / Likelihood (%)
Соотношение глубины к ширине / Depth-to-width ratio (n1)	91,7	94,9	94,9	91,7
Эхоструктура / Echo structure (n2)	69,1	61,8	62,2	65,7–75,0
Форма / Shape (n3)	95,8	62,4	62,4	95,8
Контуры / Contours (n4)	100,0	52,8	52,8	48,6–100,0
Дифференциация коркового и мозгового слоев / Differentiation of the cortical and cerebral layers (n5)	80,4	83,1	83,1	80,4
Кальцинаты / Calcinates (n6)	100,0	61,8	61,8	100,0
Паттерны (комплексы) / Patterns (complexes)				
Паттерн первый / First pattern (n1 + n2)	97	96,5	96,0	95–99
Паттерн второй / Second pattern (n1 + n2 + n3)	97,2	96,8	97,3	95–100
Паттерн третий / Third pattern (n1 + n2 + n3 + n4)	96,9	97,1	98,7	88–100
Паттерн четвертый / Fourth pattern (n1 + n2 + n3 + n4 + n5)	96,9	97,1	98,8	89–100
Паттерн пятый / Fifth pattern (n1 + n2 + n3 + n4 + n5 + n6)	99,6	99,5	99,9	94–100

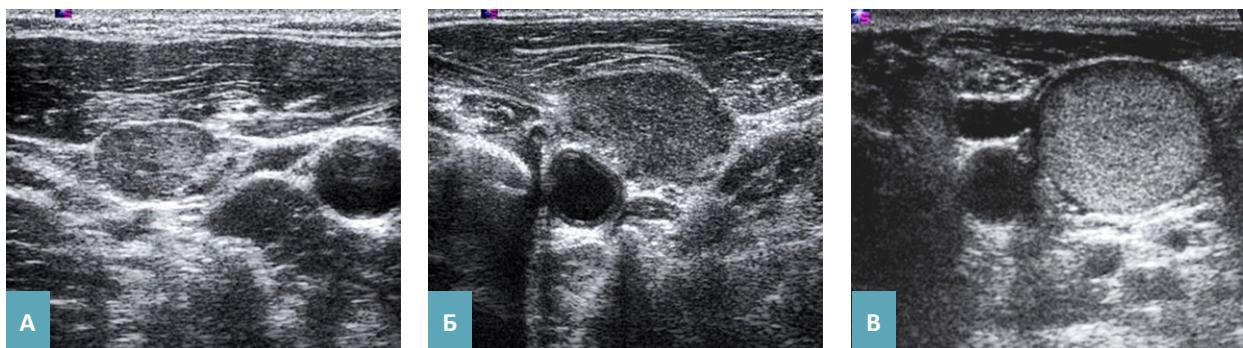


Рис. 1. Эхограммы метастазов папиллярного рака щитовидной железы в мягкие ткани шеи. Паттерн первый включает сочетание двух критериев – соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования и эхоструктура образования. А – метастаз размерами до 1,5 см, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,6, тканевой эхоструктуры без дорзального усиления ультразвукового сигнала. Б – метастаз размером до 2,0 см, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,7, тканевой эхоструктуры с дорзальным усилением ультразвукового сигнала. В – метастаз размерами до 3 см, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,8, тканевой эхоструктурой с дорзальным усилением ультразвукового сигнала. Информативность первого паттерна для диагностики метастаза: Se – 97 %, Ac – 96,5 %, AUC – 96 %, вероятность – от 95 до 99 %.

Fig. 1. Echograms of papillary thyroid cancer metastases in the soft tissues of the neck. The first pattern includes a combination of two criteria – the ratio of depth to width in the transverse scanning plane and the echostructure of the formation. A – metastasis up to 1.5 cm in size, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.6, tissue echostructure without dorsal amplification of the ultrasound signal. B – metastasis up to 2.0 cm in size, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.7, tissue echostructure with dorsal amplification of the ultrasound signal. C – metastasis up to 3 cm in size, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.8, tissue echostructure with dorsal amplification of the ultrasound signal. The informativeness of the first pattern for the diagnosis of metastasis: Se – 97 %, Ac – 96.5 %, AUC – 96 %, probability – from 95 to 99 %.

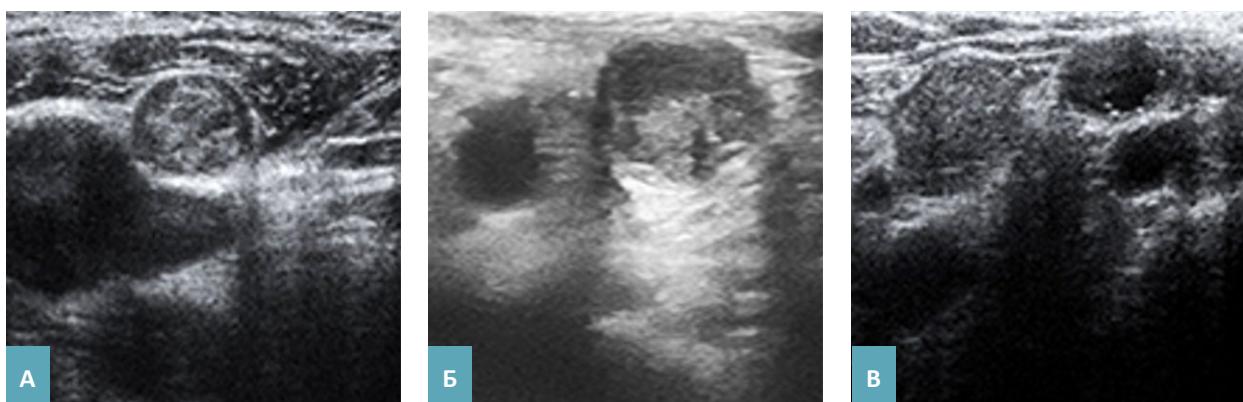


Рис. 2. Эхограммы метастазов папиллярного рака щитовидной железы в мягкие ткани шеи. Паттерн второй включает сочетание трех критериев – соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуру и форму. А – метастаз с максимальным размером 9 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,9, тканевой эхоструктурой без дорзального усиления ультразвукового сигнала, правильной формы. Б – метастаз с максимальным размером 17 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,8, тканевой эхоструктурой с дорзальным усилением ультразвукового сигнала, неправильной формы. В – метастаз с максимальным размером 12 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,9, тканевой эхоструктурой без дорзального усиления ультразвукового сигнала, неправильной формы. Информативность второго паттерна: Se – 97,2 %, AC – 96,8 %, AUC – 97,3 %, вероятность – от 95 до 100 %.

Fig. 2. Echograms of papillary thyroid cancer metastases in the soft tissues of the neck. The second pattern includes a combination of three criteria – the ratio of depth to width in the transverse scanning plane, echostructure and shape. A is a metastasis with a maximum size of 9 mm, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.9, a tissue echostructure without dorsal amplification of the ultrasound signal, of the correct shape. B – metastasis with a maximum size of 17 mm, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.8, tissue echostructure with dorsal amplification of the ultrasound signal, irregular shape. C – metastasis with a maximum size of 12 mm, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.9, tissue echostructure without dorsal amplification of the ultrasound signal, irregular shape. The informativeness of the second pattern: Se – 97.2 %, AC – 96.8 %, AUC – 97.3 %, probability – from 95 to 100 %.

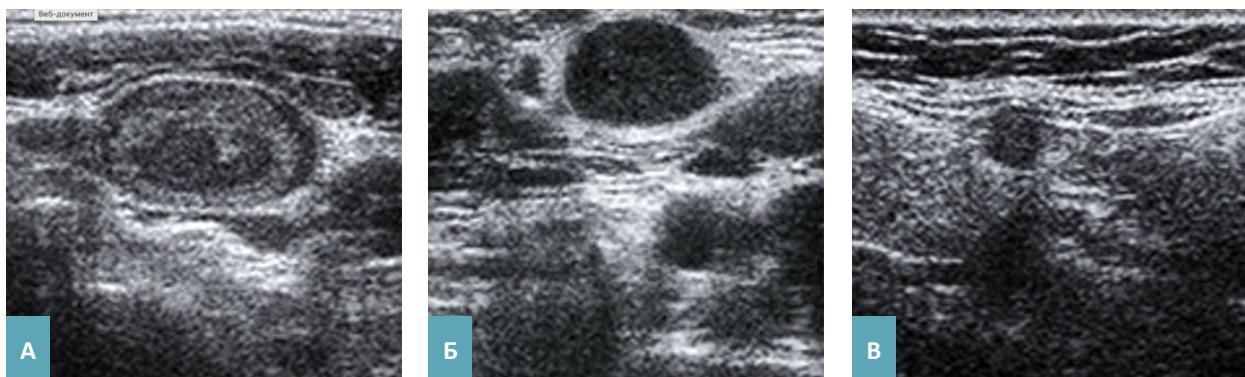


Рис. 3. Эхограммы метастазов папиллярного рака щитовидной железы в мягкие ткани шеи. Паттерн третий включает сочетание четырех критериев: соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуру, форму и контуры.  
 А – метастаз с максимальным размером 21 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,9, тканевой структуры без дорзального усиления ультразвукового сигнала, правильной формы, с четкими контурами.  
 Б – метастаз с максимальным размером 17 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,8, тканевой структуры с дорзальным усилением ультразвукового сигнала, неправильной формы, с локально нечеткими контурами.  
 В – метастаз с максимальным размером 7 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,9, тканевой структуры без дорзального усиления ультразвукового сигнала, неправильной формы, с нечеткими контурами.  
 Информативность третьего паттерна: Se – 96,9 %, Ac – 97,1 %, AUC – 98,7 %, вероятность – от 88 до 99 %.

Fig. 3. Echograms of papillary thyroid cancer metastases in the soft tissues of the neck. The third pattern includes a combination of four criteria – the ratio of depth to width in the transverse scanning plane, echostructure, shape and contours.  
 A – metastasis with a maximum size of 21 mm, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.9, tissue structure without dorsal amplification of the ultrasound signal, regular shape, with clear contours.  
 B – metastasis with a maximum size of 17 mm, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.8, a tissue structure with dorsal amplification of the ultrasound signal, irregular shape, with locally indistinct contours.  
 C – metastasis with a maximum size of 7 mm. with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.9, a tissue structure without dorsal amplification of the ultrasound signal, irregular shape, with fuzzy contours.  
 The informativeness of the third pattern: Se – 96.9 %, Ac – 97.1 %, AUC – 98.7 %, probability – from 88 to 99 %.

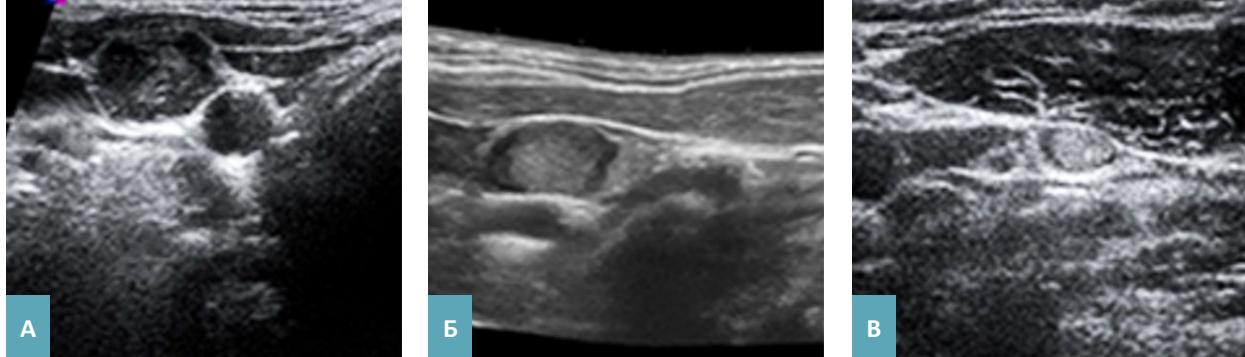


Рис. 4. Эхограммы метастазов папиллярного рака щитовидной железы в мягкие ткани шеи. Паттерн четвертый включает сочетание пяти критериев: соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуру, форму, контуры и дифференцировку на корковый и мозговой слои.  
 А – метастаз с максимальным размером 9 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,9, тканевой структуры с дорзальным усилением ультразвукового сигнала, правильной формы, с локально нечеткими контурами, с отсутствием дифференциации на корковый и мозговой слои.  
 Б – метастаз с максимальным размером 17 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,8, тканевой структуры с дорзальным усилением ультразвукового сигнала, неправильной формы, с четкими контурами, дифференциация на корковый и мозговой слои частично сохранена.  
 В – метастаз с максимальным размером 12 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,9, тканевой структуры с дорзальным усилением ультразвукового сигнала, неправильной формы, с четкими контурами, дифференциация на корковый и мозговой слои сохранена.  
 Информативность трех признаков: Se – 96,9 %, Ac – 97,1 %, AUC – 98,8 %, вероятность – от 89 до 100 %.

Fig. 4. Echograms of papillary thyroid cancer metastases in the soft tissues of the neck. The fourth pattern includes a combination of five criteria – the ratio of depth to width in the transverse scanning plane, echostructure, shape, contours and differentiation into cortical and cerebral layers.  
 A is a metastasis with a maximum size of 9 mm, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.9, of a tissue structure with dorsal amplification of the ultrasound signal, of a regular shape, with locally indistinct contours, with no differentiation into cortical and cerebral layers.  
 B – metastasis with a maximum size of 17 mm, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.8, tissue structure with dorsal amplification of the ultrasound signal, irregular shape, with clear contours, differentiation into cortical and cerebral layers is partially preserved.  
 B – metastasis with a maximum size of 12 mm, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.9, tissue structure with dorsal amplification of the ultrasound signal, irregular shape, with clear contours, differentiation into cortical and cerebral layers is preserved.  
 The informativeness of three signs: Se – 96.9 %, Ac – 97.1 %, AUC – 98.8 %, probability – from 89 to 100 %.

о злокачественности изменений в ЛУ [19–21]. Удалось установить, что метастазы могли располагать рядом с мышцами (в 61,5 % случаев) или рядом с венами (в 62,7 % наблюдений). Метастазы могли вызывать локальную компрессию мышц (в 91,7 %) или прорастать в мышцу – в 6,3 % таблица 2. При расположении рядом с веной, локальная компрессия последней выявлена в 93,8 % наблюдений, отклонение вены – в 89,5 %, нарушение кровотока в вене – в 86,2 %, и прорастание метастаза в просвет вены – в 3,3 % (табл. 3).

Для того чтобы ответить на вопрос – какой из признаков наиболее важен для установки природы дополнительного объемного образования, было выполнено несколько последовательных шагов.

Так как размеры ЛУ шеи зависят от возраста, особенностей конституции и гормональных факторов и в клинической практике размеры нормальных шейных ЛУ варьируются в широких пределах [9; 10]. Так по мнению группы авторов, размеры метастатических ЛУ шеи не являются специфическим признаком их

злокачественности, так как метастатические ЛУ могут быть небольшими, а доброкачественные – довольно крупными [17]. Поэтому, во-первых, рассмотрели частоту признаков при метастазах различных размеров.

В нашей работе метастазы были разделены на три группы: до 1 см (группа Б), от 1,1 до 2 см (группа В) и более 2 см (группа Г). Результаты статистической обработки представлены во второй части таблиц 1–3. Оказалось, что среди 33 признаков, часть из них зависела от размеров. Например, между группой А и Б такие признаки как тканевая эхоструктура без дорзального усиления УЗ сигнала, тканевая и жидкостная эхоструктура, все разновидности формы, нечеткие контуры, аваскулярные метастазы имели достоверное различие, в то время как остальные признаки различия не имели. Чем крупнее метастаз, тем легче выявление метастатического поражения и тем выражение проявление признаков.

В нашей работе метастазы крупных размеров имели типичные УЗ признаки – соотношение глубины

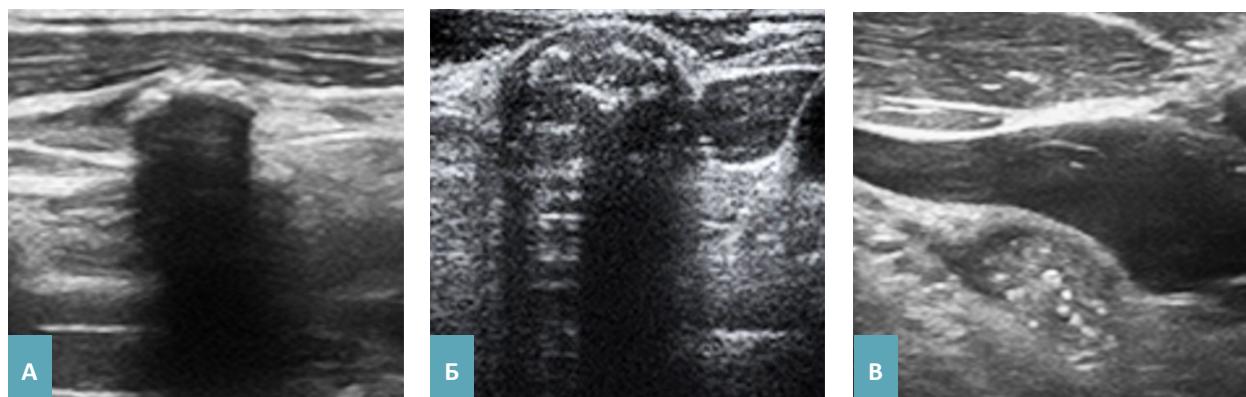


Рис. 5. Эхограммы метастазов папиллярного рака щитовидной железы в мягкие ткани шеи. Паттерн пятый включает сочетание шести критериев: соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуру, форму, контуры, дифференциация на корковый и мозговой слои и кальцинаты.

А – метастаз с максимальным размером 12 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,9, тканевой структуры с дорзальным стиранием ультразвукового сигнала, правильной формы, с четкими контурами, дифференциация на корковый и мозговой слои отсутствует, имеются кальцинаты.

Б – метастаз с максимальным размером 21 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,8, тканевая структура без дорзального усиления ультразвукового сигнала, неправильной формы, с локально нечеткими контурами, дифференциация на корковый и мозговой слои отсутствует, имеются кальцинаты.

В – метастаз с максимальным размером 16 мм, с соотношением глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования 0,9, тканевой структуры без дорзального усиления ультразвукового сигнала, неправильной формы, нечеткими на всем протяжении контурами, дифференциация на корковый и мозговой слои отсутствует, имеются кальцинаты.

Информативность шести критериев: Se – 99,9 %, Ac – 99,5 %, AUC – 99,9 %, вероятность – от 94 до 99 %.

Fig. 5. Echograms of papillary thyroid cancer metastases in the soft tissues of the neck. The fifth pattern includes a combination of six criteria – the ratio of depth to width in the transverse scanning plane, echostructure, shape, contours, differentiation into cortical and cerebral layers and calcinates.

A – metastasis with a maximum size of 12 mm, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.9, tissue structure with dorsal erasure of the ultrasound signal, regular shape, with clear contours, differentiation into cortical and cerebral layers is absent, there are calcifications.

B – metastasis with a maximum size of 21 mm, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.8, tissue structure without dorsal amplification of the ultrasound signal, irregular shape, with locally indistinct contours, differentiation into cortical and cerebral layers is absent, calcifications are present.

C – metastasis with a maximum size of 16 mm, with a depth-to-width ratio in the transverse scanning plane of 0.9, tissue structure without dorsal amplification of the ultrasound signal, irregular shape, fuzzy contours throughout, differentiation into cortical and cerebral layers is absent, there are calcifications.

The informativeness of six criteria: Se – 99.9 %, Ac – 99.5 %, AUC – 99.9 %, probability – from 94 to 99 %.

к ширине в поперечной плоскости сканирования в 98 % наблюдений составляло более 0,5, в 52,9 % случаев они имели тканевую эхоструктуру, неправильную форму – в 72,5 %, четкие контуры – в 58 %, дифференциация коркового и мозгового слоев отсутствовала в 90,2 %, кальцинаты наблюдали в 41,2 %.

Выяснив подобную ситуацию мы разделили все включенные в настоящее исследование ЛУ (метастазы и неизмененные ЛУ) на две группы – до 2 см и более 2 см. Количество метастазов до 2 см составило 284 и доброкачественных ЛУ – 89 (табл. 4). При подобном анализе установлено достоверное различие признаков между группами.

В клинической практике врачи УЗ диагностики используют совокупность сонографических признаков, которые позволяют предположить доброкачественность или злокачественность выявленного образования. Так Лебедева Е. В. и соавторы считают, что ни один из отдельно взятых УЗ критерииев не может использоваться самостоятельно при подозрении на злокачественное поражение ЛУ, поэтому необходимо использовать комплекс критерииев при проведении УЗИ [8].

Поэтому, несмотря на важность каждого изучаемого УЗ признака, мы сделали третий шаг – попытку создания наиболее типичных комплексов (паттернов), которые характеризуют метастаз.

В научных публикациях последних лет и клинической практике используют шкалы и классификации для определения стратификации злокачественности выявленной очаговой патологии различных органов, по результатам различных инструментальных методов исследований, в том числе и по данным УЗ метода [22]. Наиболее используемые классификации и шкалы: цитологических данных (The Bethesda System), щитовидной железы (TI-RADS, от англ. Thyroid Imaging Reporting and Data System), опухолей почек (классификации BOSNIAK), опухолей молочной железы (BI-RADS, Breast Imaging Reporting and Data System) [23–26]. В которых используются различные критерии и совокупность этих признаков (паттерны), и по мере потери признаков доброкачественности и нарастания признаков злокачественности образование переводится в более высокую категорию, где в дальнейшем требуется выполнение функциональной биопсии [22].

Комплексов, которые характеризуют метастаз ПРЩЖ, в доступной литературе мы не нашли. Располагая двумя группами – метастазами и неизмененными ЛУ, гистологически подтвержденными, нам удалось просчитать информативность шести критерииев, включающих 16 признаков (Se, Ac, AUC и вероятность наличия метастаза по данным бинарной логистической регрессии) (табл. 5). Специфичность в таблицы не введена, так как нас интересовала диагностика метастазов.

Самая высокая Se УЗ метода, достигающая 100 %, наблюдали при учете кальцинатов и контуров дополнительного объемного образования. Самая низкая Se, составившая 69 % наблюдалась по признаку – эхоструктура образования. Несколько большей Se являлись признаки – соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования и форма. Показатель достиг величины 91–95 %. Ac УЗ метода по одному признаку оказалась еще более низкой – от 52 до 94 %. AUC колебалась от 61 % до 94,9 %. Вероятность для данной выборки колебалась от 48 до 100 %. Указанные данные подтверждают ту точку зрения, что один признак не описывает метастаз в целом, и естественно не может служить единственным критерием при формировании УЗ заключения.

Далее мы просчитали эти же четыре статистических показателя (Se, Ac, AUCи вероятность) для сочетания двух критерииев, трех критерииев, четырех критерииев, пяти и шести критерииев. В нижней части таблицы 5 приведены полученные результаты.

Итак, в одном дополнительном объемном образовании на шее могло присутствовать сочетание нескольких критерииев разделенных на признаки. Сочетание нескольких критерииев в одном образовании мы обозначили как паттерн.

Первый паттерн включал сочетание двух критерииев – соотношение глубины к ширине и природу образования. Наиболее частыми признаками являлось соотношение более 0,5 (98,2 %) и тканевая эхоструктура без дорзального усиления УЗ сигнала (41,5 %) (рис. 1).

Второй паттерн включал сочетание трех критерииев – соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуры и формы. Помимо двух первых признаков добавляется неправильная форма, частота признака составляет 64,8 % (рис. 2).

Третий паттерн включал сочетание четырех критерииев: соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуры, формы и контуров. Контуры наиболее часто остаются четкими (64,5 %) (рис. 3).

Четвертый паттерн включал сочетание пяти критерииев: соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуру, форму, контуры и дифференциацию на корковый и мозговой слои. Дифференциацию на корковый и мозговой слои отсутствует полностью в 77,3 % наблюдений (рис. 4).

Пятый паттерн включал сочетание шести критерииев: соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуру, форму, контуры, дифференциацию корковый и мозговой слои и кальцинаты (рис. 5).

Естественно, что чем больше критерииев учитывается, тем выше информативность УЗ метода. Мы

в данной работе не стали рассматривать эти показатели при учете кровоснабжения, проникновении метастаза в мышцу или вену. Их наличие обуславливало практически безошибочную диагностику метастазов в мягких тканях шеи.

Принцип разделения патологии на размеры, комплексы и признаки нами используется с 1997 года [27; 28]. Данный принцип позволил систематизировать УЗ симптоматику, создать алгоритмы ввода информации через персональные компьютеры, и формировать базы данных пригодные для научного анализа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что метастаз ПРЩЖ на шее – это всегда дополнительное объемное образование. При проведении УЗИ в В-режиме метастатический ЛУ можно описать 8 критериям с 21 разновидностью признаков,

а в случае прилежания образования к мышцам или вене дополнительно описывается еще два критерия и 6 признаков.

При статистической обработке данных, установлено что кальцинаты, контуры, форма, соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, состояние (дифференциация) коркового и мозгового слоев, эхоструктура являются наиболее информативными критериями метастатического поражения ЛУ при ПРЩЖ.

При изучении комплексов УЗ критериев установлено пять паттернов метастазов, при этом информативность ультразвукового метода возрастает от первого до пятого паттерна. Паттерн, включающий критерии: соотношение глубины к ширине в поперечной плоскости сканирования, эхоструктуру, форму, контуры, дифференциацию корковый и мозговой слои и кальцинаты, обладает высокой Se (99,9 %), Ac (99,9 %), AUC (99,9 %), вероятность – от 94 до 99 %.

## Список источников

1. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. М.: Практическая медицина, 2013, 478 с.
2. Shirley LA, Jones NB, Phay JE. The Role of Central Neck Lymph Node Dissection in the Management of Papillary Thyroid Cancer. *Front Oncol.* 2017;7:122. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00122>
3. Yoon J, Choi Y, Jang J, Shin NY, Ahn KJ, Kim BS. Preoperative assessment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma: Incremental diagnostic value of dual-energy CT combined with ultrasound. *PLoS One.* 2021;16(12):e0261233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261233>
4. Lindfors H, Ihre Lundgren C, Zedenius J, Juhlin CC, Shabo I. The Clinical Significance of Lymph Node Ratio and Ki-67 Expression in Papillary Thyroid Cancer. *World J Surg.* 2021 Jul;45(7):2155–2164. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06070-y>
5. Patel NU, Lind KE, McKinney K, Clark TJ, Pokharel SS, Meier JM, et al. Clinical Validation of a Predictive Model for the Presence of Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 Apr;39(4):756–761. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5554>
6. Li L, Cheng SN, Zhao YF, Wang XY, Luo DH, Wang Y. Diagnostic accuracy of single-source dual-energy computed tomography and ultrasonography for detection of lateral cervical lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma. *J Thorac Dis.* 2019 Dec;11(12):5032–5041. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.45>
7. Паршин В. С., Иванов С. А. Под ред. А. Д. Каприна. Ультразвуковая диагностика папиллярного рака щитовидной железы и метастазов в лимфатические узлы шеи I–VII уровней. М.: Молодая гвардия, 2020, 273 с.
8. Лебедева Е. В., Жестовская С. И., Наркевич А. Н., Литвинова С. П. Стратификация пациентов с патологией лимфоузлов шеи на основании комплексного ультразвукового исследования. *REJR* 2018;8(4):48–55. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2018-8-4-48-55>
9. Чиссов В. И., Трофимова Е. Ю. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов в онкологии. Практическое руководство. М.: ООО СТРОМ, 2003, 112 с.
10. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Под ред. В. В. Митькова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Издательский дом Видар-М, 2019, 756 с.
11. Велькоборски Х. Ю., Йеккер П., Маурер Я., Манн В. Ю. Ультразвуковая диагностика заболеваний головы и шеи, пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ, 2016, 176 с.
12. Ковалева Е. В., Данзанова Т. Ю., Синюкова Г. Т., Гудилина Е. А., Лепэдату П. И., Аллахвердиева Г. Ф. и др. Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в подходе к предварительной промежуточной оценке эффективности лечения больных лимфомой Ходжкина. *Онкогематология.* 2019;14(4):40–46. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-14-4-40-46>
13. Rosário PWS, de Faria S, Bicalho L, Alves MFG, Borges MAR, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2005 Oct;24(10):1385–1389. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.10.1385>
14. Fang F, Gong Y, Liao L, Ye F, Zuo Z, Li X, et al. Value of Contrast-Enhanced Ultrasound for Evaluation of Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:812475. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.812475>

15. Zhan J, Diao XH, Chen Y, Wang WP, Ding H. Homogeneity Parameter in Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging Improves the Classification of Abnormal Cervical Lymph Node after Thyroidectomy in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9296010. <https://doi.org/10.1155/2019/9296010>
16. Bialek EJ, Jakubowski W. Mistakes in ultrasound diagnosis of superficial lymph nodes. *J Ultrason.* 2017 Mar;17(68):59–65. <https://doi.org/10.15557/JoU.2017.0008>
17. Dudea SM, Lenghel M, Botar-Jid C, Vasilescu D, Duma M. Ultrasoundography of superficial lymph nodes: benign vs. malignant. *Med Ultrason.* 2012 Dec;14(4):294–306.
18. Jiang HJ, Wu CW, Chiang FY, Chiou HYC, Chen IJ, Hsiao PJ. Reliable sonographic features for nodal thyroglobulin to diagnose recurrent lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Clin Otolaryngol.* 2018 Aug;43(4):1065–1072. <https://doi.org/10.1111/coa.13103>
19. Gupta A, Rahman K, Shahid M, Kumar A, Qaseem SMD, Hassan SA, et al. Sonographic assessment of cervical lymphadenopathy: role of high-resolution and color Doppler imaging. *Head Neck.* 2011 Mar;33(3):297–302. <https://doi.org/10.1002/hed.21448>
20. Бэскин Г. Дж., Дюик Д. С., Левин Р. Э. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Пер. с англ. под ред. В. Э. Ванушки, А. М. Артемовой, П. В. Белоусова. ГЭОТАР-Медиа, 2018, 432 с.
21. Ying M, Bhatia KSS, Lee YP, Yuen HY, Ahuja AT. Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer Imaging.* 2014 Jan 6;13(4):658–669. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2013.0056>
22. Фисенко Е. П., Сенча А. Н., Катрич А. Н., Сыч Ю. П., Цветкова Н. В., Борсуков А. В., Костромина Е. В. О необходимости внедрения классификации TI-RADS в России. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019;15(2):55–63. <https://doi.org/10.14341/ket10115>
23. Фисенко Е. П. Постнова Н. А., Ветшева Н. Н. Классификация BI-RADS в ультразвуковой диагностике новообразований молочной железы. Методическое пособие для врачей ультразвуковой диагностики. М.: ООО Фирма СТРОМ, 2018, 36 с.
24. Фисенко Е. П. Сыч Ю. П., Заболотская Н. В., Катрич А. Н., Костромина Е. В., Хамзина Ф. Т и др. Классификация TI-RADS в оценке степени злокачественности узлов щитовидной железы. Методическое пособие для врачей ультразвуковой диагностики. М.: ООО Фирма СТРОМ, 2020, 56 с.
25. Громов А. И., Капустин В. В., Мищенко А. В. Использование классификации BOSNIAK в системе RENAL при оценке почек в практике врачей лучевой диагностики. Методическое пособие. М.: ООО Фирма СТРОМ, 2020, 36 с.
26. Ioachim D. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2nd Edition Revised 2018. *Acta Endo (Buc).* 2018;14(2):282–283. <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.282>
27. Цыб А. Ф., Паршин В. С., Нестайко Г. В., Ямасита С., Нагатаки С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина, 1997, 332 с.
28. Паршин В. С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы и эффективность ультразвукового скрининга в раннем выявлении рака и других заболеваний. М.: 2013.

#### References

1. Paches AI. Tumors of the head and neck. Clinical guide. M.: Practical Medicine, 2013, 478 p. (In Russ.).
2. Shirley LA, Jones NB, Phay JE. The Role of Central Neck Lymph Node Dissection in the Management of Papillary Thyroid Cancer. *Front Oncol.* 2017;7:122. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00122>
3. Yoon J, Choi Y, Jang J, Shin NY, Ahn KJ, Kim BS. Preoperative assessment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma: Incremental diagnostic value of dual-energy CT combined with ultrasound. *PLoS One.* 2021;16(12):e0261233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261233>
4. Lindfors H, Ihre Lundgren C, Zedenius J, Juhlin CC, Shabo I. The Clinical Significance of Lymph Node Ratio and Ki-67 Expression in Papillary Thyroid Cancer. *World J Surg.* 2021 Jul;45(7):2155–2164. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06070-y>
5. Patel NU, Lind KE, McKinney K, Clark TJ, Pokharel SS, Meier JM, et al. Clinical Validation of a Predictive Model for the Presence of Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 Apr;39(4):756–761. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5554>
6. Li L, Cheng SN, Zhao YF, Wang XY, Luo DH, Wang Y. Diagnostic accuracy of single-source dual-energy computed tomography and ultrasonography for detection of lateral cervical lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma. *J Thorac Dis.* 2019 Dec;11(12):5032–5041. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.45>
7. Parshin VS, Ivanov SA. Ed. by A. D. Kaprin. Ultrasound diagnostics of papillary thyroid cancer and metastases to the lymph nodes of the neck of I–VII levels. Moscow: Molodaya gvardiya, 2020, 273 p. (In Russ.).
8. Lebedeva EV, Zhestovskaya SI, Narkevich AN, Litvinova SP. Stratification of patients with pathology of the lymph nodes of the neck based on complex ultrasound. *REJR* 2018;8(4):48–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2018-8-4-48-55>
9. Chissov VI, Trofimova EYu. Ultrasound examination of lymph nodes in oncology. Practical guide. Moscow: STROM LLC, 2003, 112 p. (In Russ.).

10. Practical guide to ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics. Edited by V. V. Mitkov. 3rd ed., reprint. and additional. Moscow: Publishing house Vidar-M, 2019, 756 p. (In Russ.).
11. Velkoborski HYu, Becker P, Maurer Ya, Mann VYu. Ultrasound diagnostics of head and neck diseases, trans. from German. Moscow: MEDpress-inform, 2016, 176 p. (In Russ.).
12. Kovaleva EV, Danzanova TYu, Sinyukova GT, Gudilina EA, Lepedatu PI, Allahverdieva GF, et al. Successful use of ultrasound elastography in the preliminary intermediate evaluation of therapeutic response in patients with Hodgkin's lymphoma. *Oncohematology*. 2019;14(4):40–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-14-4-40-46>
13. Rosário PWS, de Faria S, Bicalho L, Alves MFG, Borges MAR, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2005 Oct;24(10):1385–1389. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.10.1385>
14. Fang F, Gong Y, Liao L, Ye F, Zuo Z, Li X, et al. Value of Contrast-Enhanced Ultrasound for Evaluation of Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:812475. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.812475>
15. Zhan J, Diao XH, Chen Y, Wang WP, Ding H. Homogeneity Parameter in Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging Improves the Classification of Abnormal Cervical Lymph Node after Thyroidectomy in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9296010. <https://doi.org/10.1155/2019/9296010>
16. Białek EJ, Jakubowski W. Mistakes in ultrasound diagnosis of superficial lymph nodes. *J Ultrason.* 2017 Mar;17(68):59–65. <https://doi.org/10.15557/jou.2017.0008>
17. Dudea SM, Lenghel M, Botar-Jid C, Vasilescu D, Duma M. Ultrasonography of superficial lymph nodes: benign vs. malignant. *Med Ultrason.* 2012 Dec;14(4):294–306.
18. Jiang HJ, Wu CW, Chiang FY, Chiou HYC, Chen IJ, Hsiao PJ. Reliable sonographic features for nodal thyroglobulin to diagnose recurrent lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Clin Otolaryngol.* 2018 Aug;43(4):1065–1072. <https://doi.org/10.1111/coa.13103>
19. Gupta A, Rahman K, Shahid M, Kumar A, Qaseem SMD, Hassan SA, et al. Sonographic assessment of cervical lymphadenopathy: role of high-resolution and color Doppler imaging. *Head Neck.* 2011 Mar;33(3):297–302. <https://doi.org/10.1002/hed.21448>
20. Baskin GJ, Dewey DS, Levin RE. Ultrasound examination of the thyroid gland. Trans. from English. edited by V. E. Vanushko, A. M. Artemova, P. V. Belousov. GEOTAR-Media, 2018, 432 p. (In Russ.).
21. Ying M, Bhatia KSS, Lee YP, Yuen HY, Ahuja AT. Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer Imaging.* 2014 Jan 6;13(4):658–669. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2013.0056>
22. Fisenko EP, Sencha AN, Katrich AN, Sych YuP, Tsvetkova NV, Borsukov AV, et al. On the need to introduce the TI-RADS classification in Russia. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2019;15(2):55–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/ket10115>
23. Fisenko EP, Postnova NA, Vetsheva NN. Classification of BI-RADS in ultrasound diagnostics of breast neoplasms. Methodical manual for ultrasound diagnostics doctors. Moscow: STROM LLC, 2018, 36 p. (In Russ.).
24. Fisenko EP, Sych YuP, Zabolotskaya NV, Katrich AN, Kostromina EV, Khamzina FT, et al. Classification of TIRADS in assessing the degree of malignancy of thyroid nodes. Methodical manual for ultrasound diagnostics doctors. Moscow: STROM LLC, 2020, 56 p. (In Russ.).
25. Gromov AI, Kapustin VV, Mishchenko AV. The use of BOSNIAK classification in the RENAL system in the evaluation of kidneys in the practice of doctors of radiation diagnostics. Methodical manual. Moscow: STROM LLC, 2020, 36 p. (In Russ.).
26. Ioachim D. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2nd Edition Revised 2018. *Acta Endo (Buc).* 2018;14(2):282–283. <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.282>
27. Tsyb AF, Parshin VS, Nestayko GV, Yamashita S, Nagataki S. Ultrasound diagnostics of thyroid diseases. Moscow: Medicine, 1997, 332 p. (In Russ.).
28. Parshin VS. Ultrasound diagnostics of thyroid diseases and the effectiveness of ultrasound screening in the early detection of cancer and other diseases. Moscow: 2013. (In Russ.).

---

#### Информация об авторах:

Паршин Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий, МРНЦ им. А. Ф. Цыбы – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>, SPIN: 3352-9051, AuthorID: 132609, ResearcherID: AAB- 2706-2020, Scopus Author ID: 7006120592

Веселова Анастасия Алексеевна – научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий, МРНЦ им. А. Ф. Цыбы – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7586-1265>, SPIN: 5363-1160, AuthorID: 1056670, ResearcherID: AAA-9881-2020

Беспалов Павел Дмитриевич – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий, МРНЦ им. А. Ф. Цыбы – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7994-1783>, SPIN: 3520-4472, AuthorID: 643926

Полькин Вячеслав Викторович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, МРНЦ им. А. Ф. Цыбы – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6568-682X>, SPIN: 5604-2012, AuthorID: 693286

Гарбузов Петр Иванович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2041-8717>, SPIN: 1850-2958, AuthorID: 938887, ResearcherID: T-1084-2017, Scopus Author ID: 56879002700

**Information about authors:**

Vladimir S. Parshin ✉ – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the department of ultrasound diagnostics and minimally invasive technologies, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>, SPIN: 3352-9051, AuthorID: 132609, ResearcherID: AAB-2706-2020, Scopus Author ID: 7006120592

Anastasiya A. Veselova – researcher at the department of ultrasound diagnostics and minimally invasive technologies, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7586-1265>, SPIN: 5363-1160, AuthorID: 1056670, ResearcherID: AAA-9881-2020

Pavel D. Bespalov – Cand. Sci. (Med.), head of the department of ultrasound diagnostics and minimally invasive technologies, of the A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7994-1783>, SPIN: 3520-4472, AuthorID: 643926

Vyacheslav V. Polkin – Cand. Sci. (Med.), head of the department of radiation and surgical treatment of head and neck diseases, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6568-682X>, SPIN: 5604-2012, AuthorID: 693286

Petr I. Garbuзов – Cand. Sci. (Med.), leading researcher at the department of radiosurgical treatment with open radionuclides, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2041-8717>, SPIN: 1850-2958, AuthorID: 938887, ResearcherID: T-1084-2017, Scopus Author ID: 56879002700

---

**Вклад авторов:**

Паршин В. С. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста, научное редактирование;  
Веселова А. А. – оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста;  
Беспалов П. Д. – концепция и дизайн исследования;  
Полькин В. В. – концепция и дизайн исследования;  
Гарбузов П. И. – концепция и дизайн исследования.

---

**Authors contribution:**

Parshin V. S. – research concept and design, data collection, analysis and interpretation, statistical data processing, text writing, scientific editing;  
Veselova A. A. – bibliography design, illustration preparation, data collection, analysis and interpretation, text writing;  
Bespalov P. D. – research concept and design;  
Polkin V. V. – research concept and design;  
Garbuзов P. I. – research concept and design.



## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. УРОЛОГИЯ

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-8>

# ВЛИЯНИЕ КОНСЕРВАЦИИ В РАЗЛИЧНЫХ КРИОПРОТЕКТОРАХ НА СВОЙСТВА И МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ АРТЕРИЙ ПУПОЧНОГО КАНАТИКА

В. А. Брумберг, Т. А. Астрелина<sup>✉</sup>, Т. Ф. Маливанова, И. В. Кобзева, Ю. Б. Сучкова, В. А. Никитина, Д. Ю. Усупжанова, В. А. Брунчуков, С. В. Лищук, П. С. Кызласов, А. А. Кажера, В. М. Трояков, А. С. Самойлов

ГНЦ ФМБЦ им А. И. Бурназяна, г. Москва, Российская Федерация  
✉ [t\\_astrelina@mail.ru](mailto:t_astrelina@mail.ru)

## Резюме

**Цель исследования.** Изучение влияния консервации с использованием различных криопротекторов на биомеханические свойства и морфологическую структуру артерий пупочного канатика (АПК).

**Материалы и методы.** Материалом для данной работы являлись 12 пупочных артерий, которые разбивали на 4 группы исследования: (1) нативные АПК – контроль без заморозки; (2) АПК замороженные в 5 % декстране с добавлением диметилсульфоксида (ДМСО) до 10 % и 7,5 % человеческого сывороточного альбумина (ЧСА); (3) АПК замороженные в глицерине и (4) АПК замороженные в пропандиоле. Для всех групп были проведены морфологические и биомеханические исследования. Для обработки статистических данных использовали программу GraphPad Prism 9.2.0. Для поиска достоверных различий применяли дисперсионный анализ.

**Результаты.** Замораживание с использованием 5 % декстрана, 10 % ДМСО и 7,5 % альбумина человека не приводило к существенным изменениям морфологии сосудистой ткани по сравнению с контролем. В консервированной сосудистой ткани сохраняется умеренный уровень коллагена I типа независимо от способа консервации. Показано наличие статистически значимых различий между контрольными и замороженными АПК для модуля Юнга, данные выражали как медиану [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] ( $p < 0,05$ ; 6,9 [6,8; 7,0] для нативной артерии; 2,3 [2,0; 2,6] – для артерии консервированной с использованием декстрана, ДМСО и альбумина человека; 2,3 [1,4; 3,2] – для артерии консервированной в глицерине и 0,8 [0,6; 1,0] – в пропандиоле, соответственно).

**Заключение.** 1) Замораживание и хранение АПК при 5 % декстране, 10 % ДМСО и 7,5 % ЧСА не приводит к существенному изменению морфологии оболочек сосудов и ядер клеток; 2) Сохранность коллагена I типа по результатам ИГХ качественно снижена с условного показателя +2 до +1 для замороженных АПК по сравнению с контрольными; 3) Консервация приводит к достоверному снижению модуля упругости стенок АПК по сравнению с контрольными сосудами ( $p < 0,05$ ).

## Ключевые слова:

бесклеточный матрикс, консервация криопротекторах, консервирование сосудистых трансплантатов

## Для корреспонденции:

Астрелина Татьяна Алексеевна – д.м.н., доцент, руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

E-mail: [t\\_astrelina@mail.ru](mailto:t_astrelina@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3629-0372>

SPIN: 3415-8023, AuthorID: 751902

ResearcherID: F-5439-2016

Scopus Authors ID: 6507311937

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Для цитирования:

Брумберг В. А., Астрелина Т. А., Маливанова Т. Ф., Кобзева И. В., Сучкова Ю. Б., Никитина В. А., Усупжанова Д. Ю., Брунчуков В. А., Лищук С. В., Кызласов П. С., Кажера А. А., Трояков В. М., Самойлов А. С. Влияние консервации в различных криопротекторах на свойства и морфологическую структуру артерий пупочного канатика. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3):106-116. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-8>

Статья поступила в редакцию 04.11.2021; одобрена после рецензирования 18.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Брумберг В. А., Астрелина Т. А., Маливанова Т. Ф., Кобзева И. В., Сучкова Ю. Б., Никитина В. А., Усупжанова Д. Ю., Брунчуков В. А., Лищук С. В., Кызласов П. С., Кажера А. А., Трояков В. М., Самойлов А. С., 2022.

# THE EFFECT OF CONSERVATION IN VARIOUS CRYOPROTECTANTS ON THE PROPERTIES AND MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE UMBILICAL CORD ARTERIES

V. A. Brumberg, T. A. Astrelina<sup>✉</sup>, T. F. Malivanova, I. V. Kobzeva, Yu. B. Suchkova, V. A. Nikitina, D. Yu. Usupzhanova, V. A. Brunchukov, S. V. Lishchuk, P. S. Kyzlasov, A. A. Kazhera, V. M. Troyakov, A. S. Samoilov

A. I. Burnazyan SSC FMBC, Moscow, Russian Federation

<sup>✉</sup> [t\\_astrelina@mail.ru](mailto:t_astrelina@mail.ru)

## Abstract

**Purpose of the study.** The aim of this work was to study the effect of conservation in various cryoprotectants on the biomechanical and morphological properties of the umbilical cord (UCA) arteries.

**Materials and methods.** The material for this work was 12 umbilical arteries, which were divided into 4 study groups: (1) native UCA – control without freezing; (2) APC frozen in 5 % dextran with the addition of dimethyl sulfoxide (DMSO) to 10 % and 7.5 % human serum albumin (HSA); (3) APC frozen in glycerin and (4) UCA frozen in propanediol. For all groups, morphological and biomechanical studies were carried out. The statistical data were processed using the GraphPad Prism 9.2.0 program. Analysis of variance was used to find significant differences.

**Results.** Freezing with 5 % dextran, 10 % DMSO and 7.5 % human albumin did not lead to significant changes in the morphology of vascular tissue compared to control. The conserved vascular tissue retains a moderate level of type I collagen, regardless of the method of conservation. The presence of statistically significant differences between the control and frozen UCAs was shown for Young's modulus ( $p < 0.05$ ; 6.9 [6.8; 7.0] for the native artery; 2.3 [2.0; 2.6] for the artery preserved with the use of dextran, DMSO and human albumin; 2.3 [1.4; 3.2] for the artery preserved in glycerin and 0.8 [0.6; 1.0] – in propanediol, respectively).

**Conclusion.** 1) Freezing and storage of UCA at 5 % dextran, 10 % DMSO and 7.5 % HSA does not lead to a significant change in the morphology of vascular membranes and cell nuclei; 2) The preservation of type I collagen according to the results of IHC is qualitatively reduced from a conditional indicator of +2 to +1 for frozen agroindustrial complexes compared with control ones; 3) Conservation leads to a significant decrease in the modulus of elasticity of the walls of the agroindustrial complex compared with control vessels ( $p < 0.05$ ).

## Keywords:

acellular matrix, preservation with cryoprotectants, preservation of vascular grafts

## For correspondence:

Tatyana A. Astrelina – Dr. Sci. (Med), associate professor, head of the center for biomedical and additive technologies, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation.

Address: 23 Marshal Novikov str., Moscow 123098, Russian Federation

E-mail: [t\\_astrelina@mail.ru](mailto:t_astrelina@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3629-0372>

SPIN: 3415-8023, AuthorID: 751902

ResearcherID: F-5439-2016

Scopus Authors ID: 6507311937

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

## For citation:

Brumberg V. A., Astrelina T. A., Malivanova T. F., Kobzeva I. V., Suchkova Yu. B., Nikitina V. A., Usupzhanova D. Yu., Brunchukov V. A., Lishchuk S. V., Kyzlasov P. S., Kazhera A. A., Troyakov V. M., Samoilov A. S. The effect of conservation in various cryoprotectants on the properties and morphological structure of the umbilical cord arteries. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 106-116. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-8>

The article was submitted 04.11.2021; approved after reviewing 18.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных проблем в современной урологии, сосудистой хирургии является отсутствие функционально надежных трансплантатов, в том числе сосудистых протезов малого диаметра (не более 5 мм), необходимых для протезирования [1]. Примерно у 20 из 1000 человек возрастом более 65 лет ежегодно диагностируют то или иное заболевание кровеносных сосудов. Мировая потребность в протезах малого диаметра составляет около 450 000 шт. в год или примерно 70 % от всех протезов кровеносных сосудов [1]. Следует отметить, что рутинное использование в реконструктивной сосудистой хирургии недеградируемых синтетических сосудистых протезов, представленных политетрафторэтиленом (ПТФЭ) и терефталата полиэтилена (ПЭТ), для замещения крупных сосудов, приводит к успешным результатам трансплантации, что показано в ряде клинических исследований [2–5]; однако, применение подобных протезов для замещения сосудов малого диаметра приводит к осложнениям, в частности, к нарушениям проходимости в краткосрочном и отдалённом послеоперационном периоде. Аутологичные донорские сосудистые трансплантаты малого диаметра зачастую недоступны ввиду состояния пациента или проведения нескольких шунтирований.

Ввиду отсутствия достаточного количества донорских сосудистых трансплантатов применимых для протезирования сосудов малого диаметра высокую значимость приобретает создание банка сосудистых трансплантатов. Американской ассоциацией тканевых банков (AATB) разработаны определения, стандарты и протоколы изъятия, обработки, маркирования хранения и криоконсервации тканевых трансплантатов, которые являются стандартом для всех тканевых биобанков [6]. В настоящее время наиболее известными тканевыми биобанками являются: Европейский банк гомографтов, г. Брюссель; Национальный банк сердечно-сосудистых гомографтов, г. Сингапур; Банк внутренних органов, г. Саутбанк, Австралия; Банк тканей при университете Градец –Кралове, Чехия и ряд других.

Следует отметить, что в России в настоящее время обработка и хранение аллогенных тканей ведётся всего в нескольких учреждениях, а развитие тканевых банков затруднено из-за отсутствия адекватной нормативно-правовой базы [7]. Кроме того, актуальны также научные исследования в этой области, поскольку необходимы такие протоколы обработки, хранения и криоконсервации сосудистых трансплантатов, которые обеспечивали бы стерильность биоматериала, сохранение его морфологических и функциональных свойств, отсутствие тромбоген-

ного потенциала. Отдельно следует подчеркнуть, что консервация с использованием доведённого до –800С жидкого азота и последующее хранение при этой температуре способствует, по данным некоторых авторов [8], потенциальной тромбогенности сосудистых трансплантатов.

Таким образом, учитывая востребованность трансплантатов в хирургии и трансплантологии, а также статистику по смертности населения РФ от сердечно-сосудистых заболеваний [7], проведение научных исследований консервирования сосудистых трансплантатов становится крайне важной научной задачей.

**Цель исследования:** изучение влияния консервации артерий пупочного канатика с использованием различных криопротекторов на их морфологические и упруго-прочностные свойства.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Выделение артерий пупочного канатика

В качестве тканевых трансплантатов использовали артерии пупочного канатика (АПК). Для выделения АПК использовали плаценты, изъятые после кесарева сечения, полученные вместе с пупочными канатиками от однoplодных беременностей на доношенном сроке (38–40 недель) с информированного согласия рожениц. С целью получения артерий пупочного канатика изымали фрагменты пуповины длиной от 3 до 7 см, удаляли слизистую соединительную ткань с помощью офтальмологических ножниц. Далее свободную от вартонова студня артерию промывали троекратно 1x фосфатно-солевым буферным раствором (ФСБ) (Gibco, США) с добавлением 1 мг/мл цефазолина (ПАО «Красфарма», Россия) и 50 МЕ/мл гепарина (ОАО «Синтез», Россия) с использованием тупого периферического венозного катетера 22G (0,6 мм). Аналогичным образом промывали вторую пупочную артерию. Всего выделили 12 артерий от 6 пупочных канатиков.

### Консервирование артерий пупочного канатика

Изолированные АПК ( $n = 12$ ) делили на следующие группы, по три сосуда в каждой: (1) нативные АПК – незамороженные контроли; (2) АПК, замороженные с использованием 5 % декстрана 30 000–40 000 (ООО «Ист-Фарм», Россия), 7,5 % альбумина человека (АО «НПО» «Микроген», Россия) и 10 % DMSO (AppliChem, Германия); (3) АПК замороженные в глицерине; (4) АПК замороженные в пропандиоле.

АПК всех групп кроме первой замораживали с использованием EVA – мешков для замораживания крови и её компонентов Origen Cryostore CS500N (Origen Biomedical, Германия), которые герметизировали с использованием запаивателя Hemofreeze Sealer (Fresenius Kabi, Германия). Мешки для заморозки за-

полняли криопротекторами, затем герметизировали магистрали мешков с использованием переносного запаивателя Baxter Hematron III (Baxter Healthcare, США). АПК эквилибрировали при температуре +4 °C на 15 мин для насыщения ткани криопротекторами. Затем каждый мешок маркировали этикеткой со штрих-кодом, помещали в низкотемпературный холодильник и хранили при –80 °C.

Морфологические исследования, а также оценку упруго-прочностных свойств проводили для всех артерий четырёх групп.

#### *Гистологическое окрашивание нативных и замороженных артерий пупочного канатика*

Для морфологического исследования фрагменты нативных и замороженных АПК фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине («Биовитрум», Россия). Далее после проведения в спиртах восходящей концентрации и заливки в парафин приготовленные срезы депарафинизировали в ксилоле и проводили в растворах этилового спирта нисходящей концентрации. Образцы стандартно окрашивали гематоксилином и эозином для общей оценки препарата и визуализации ядер клеток. Первичный анализ изображения проводили с использованием микроскопа Carl Zeiss Axiovert Imager 2.0 (Carl Zeiss, Германия) с объективом  $\times 20$ . С помощью сканера гистологических стёкол Ventana iScan HT (Roche Diagnostics, Швейцария) получали сканированные изображения препаратов в высоком разрешении.

#### *Качественная оценка сохранности коллагена I типа после замораживания, хранения и размораживания АПК*

С целью качественной оценки сохранности коллагена I типа после замораживания, хранения и размораживания АПК проводили иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с использованием первичных кроличьих поликлональных антител к коллагену I типа (1:200, #PA1–26204, ThermoFisher, США), вторичных козьих к IgG кролика, конъюгированных с HRP (#31460, ThermoFisher, США) и набора для детекции Pierce Peroxidase IHC Detection Kit (ThermoFisher, США). Блокирование активности эндогенной пероксидазы, окрашивание, промывание и контрастирование гематоксилином Харриса проводили в соответствии с инструкцией к набору. Визуализацию окрашенных срезов проводили с использованием прямого микроскопа Carl Zeiss Axiovert (Carl Zeiss, Германия) под увеличениями  $\times 5$ – $\times 20$ . Сканированные изображения препаратов в высоком разрешении получали при увеличении  $\times 20$  с использованием сканера гистологических стёкол Ventana iScan HT (Roche Diagnostics, Швейцария).

Распределение коллагена I в толще сосудистой стенки оценивали качественным методом по сле-

дующим показателям: 0 – отсутствие коллагена вдоль интимы и на протяжении средней оболочки, 1 – наличие тонкой полоски коллагена вдоль интимы и слабое окрашивание во всей толще средней оболочки; 2 – толстая полоска коллагена вдоль интимы и средней оболочки.

#### *Исследование упруго-прочностных свойств нативных и замороженных артерий пупочного канатика*

Оценку биомеханических свойств нативных и замороженных артерий проводили с использованием разрывной машины Instron (Instron, США) в термостатической камере BioPuls. Оценку биомеханических свойств проводили по методике Лаука–Дубицкого С. Е. [9]. Оценивали модуль Юнга (E, МПА), предельное напряжение ( $\sigma$ , МПА) при разрыве и предельную деформацию ( $\epsilon\%$ ). В качестве жидкой среды в камере использовали 0,9 % NaCl, испытания проводили при 37 °C. Образцы закрепляли в пневматических зажимах и погружали в 0,9 % NaCl. Регистрация проводилась при помощи датчика с диапазоном измерений 0–10 Н. В ходе испытания регистрировали зависимость усилия от удлинения образца. В ходе обработки полученных данных в ПО Matlab проводили расчет зависимости напряжения, возникающего в сосуде, от его относительной деформации, исходя из средней толщины образца. По графику «напряжение – деформация» определяли значения относительной деформации на физиологическом и хирургическом уровнях.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.2.0. Различия оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием апостериорного теста Тьюки для множественных групповых сравнений. Данные выразили как медиану [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], при этом медиану и перцентили находили с помощью непарного теста Стьюдента.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Результаты рутинного гистологического исследования нативной и замороженных артерий пупочного канатика с окрашиванием гематоксилином-эозином представлены на рисунке 1.

При анализе изображений гистологических препаратов нативной и замороженных артерий пупочного канатика видно, что замораживание с использованием 5 % декстрана, 10 % ДМСО и 7,5 % альбумина человека с последующим хранением при –80 °C не приводило к существенным изменениям морфологии сосудистой ткани по сравнению с незамороженным нативным контролем. Гистологические препараты

артерий пупочного канатика, замороженных в глицерине и пропандиоле характеризуются некрозом интимы, наличием пикнотических ядер наряду с разволокнением соединительнотканного матрикса (рис. 1).

Результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ) нативной и замороженных АПК с поликлональными антителами на коллаген I типа с использованием диаминонобензидина (DAB) в качестве субстрата приведены на рисунке 2.

По результатам хромогенного ИГХ исследования с первичными антителами к коллагену I типа можно заключить, что на фиксированных срезах консервированной сосудистой ткани наблюдается умеренная интенсивность хромогенного окрашивания на коллаген I типа, соответствующая условному показателю +1. Однако консервация приводит к снижению интенсивности окрашивания по сравнению со срезами нативной незамороженной сосудистой ткани, индекс окрашивания срезов которой составляет +2 (рис. 2).

Результаты оценки упруго-прочностных свойств нативных и замороженных АПК представлены в таблице 1.

Различия в упруго-прочностных параметрах между нативными и замороженными артериями пупочного канатика оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием апостериорного теста Тьюки для множественных групповых сравнений (рис. 3).

Консервация артерии пупочного канатика с использованием любого из описанных способов приводит к достоверному снижению значения модуля Юнга (медиана (25-й percentile; 75-й percentile) (6,9 [6,8; 7,0] для нативной артерии; 2,3 [2,0; 2,6] – для артерии консервированной с использованием дексстрана, ДМСО и альбумина человека; 2,3 [1,4; 3,2] – для артерии консервированной в глицерине и 0,8 [0,6; 1,0] – в пропандиоле (рис. 3).

Предельное напряжение в точке разрыва достоверно ниже при консервации в пропандиоле по срав-

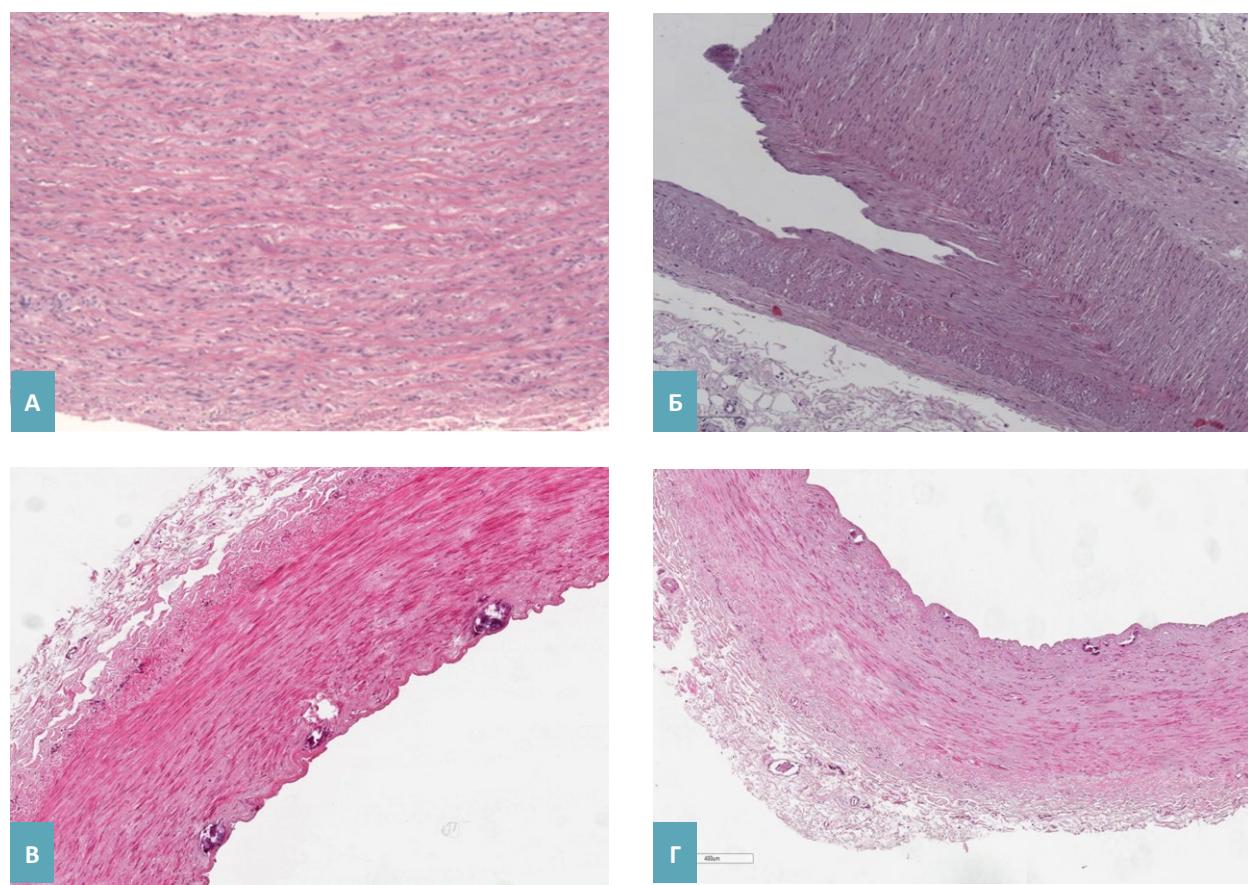


Рис. 1. Патоморфологическое исследование нативных и замороженных АПК. А – нативная артерия, 20; Б – артерия замороженная в 5 % декстране 30000–40000, 7,5 % альбумин человека и 10 % ДМСО,  $\times 20$ ; В – артерия замороженная в глицерине,  $\times 10$ ; Г – артерия замороженная в пропандиоле,  $\times 10$ .

Fig. 1. Pathomorphological study of native and frozen UCAs. A – native artery,  $\times 20$ ; B – artery frozen in 5 % dextran 30000–40000, 7.5% human albumin and 10% DMSO,  $\times 20$ ; C – artery frozen in glycerin,  $\times 10$ ; D – artery frozen in propanediol,  $\times 10$ .

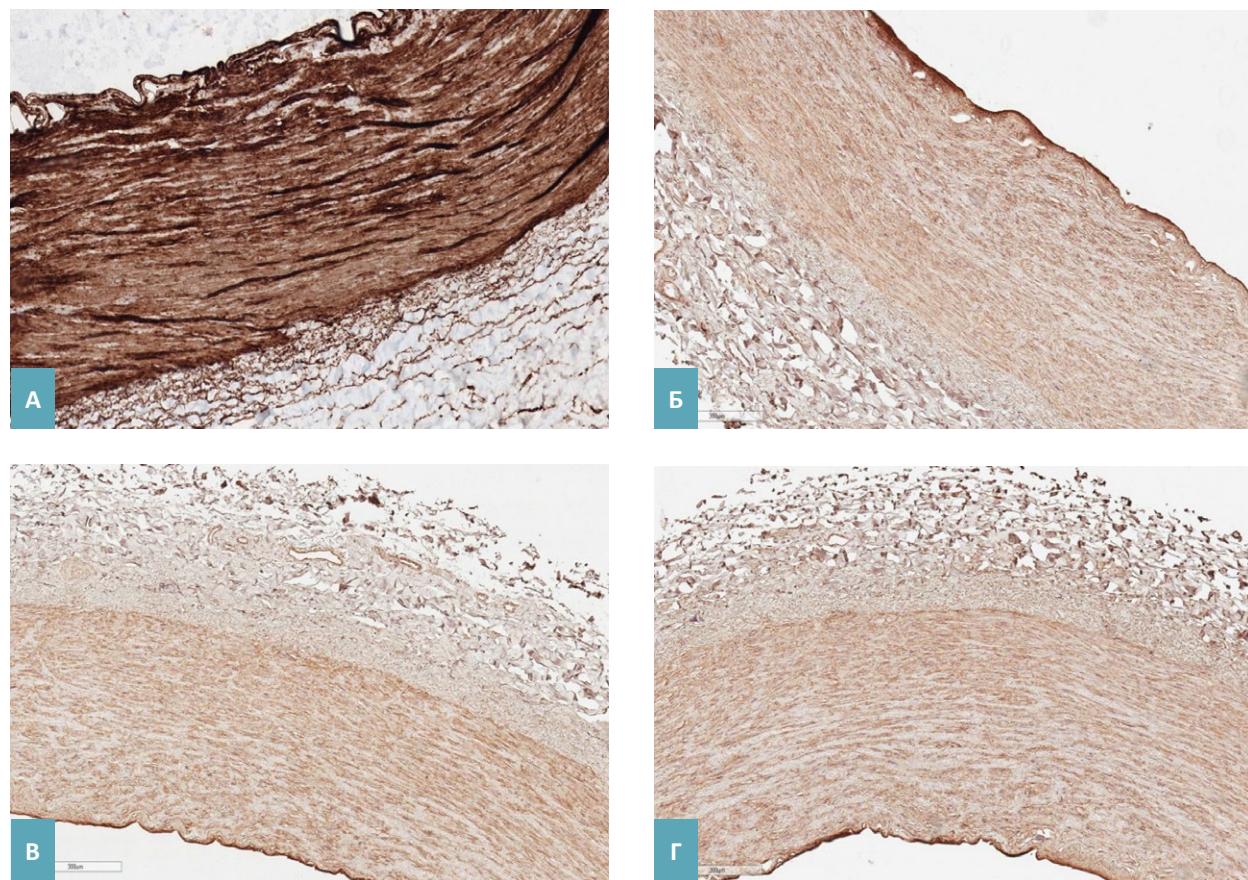
нению с нативным сосудом (1,3 [1,1; 1,5] и 0,5 [0,4; 0,6]) в то время, как два других способа консервации не влияют на предельное напряжение в точке раз-

рыва. Кроме того, консервация с использованием различных криопротекторов не оказывает значимого эффекта на предельную деформацию при разрыве.

**Таблица 1. Оценка биомеханических свойств нативных и замороженных АПК. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего (M ± m)**

**Table 1. Assessment of biomechanical properties of native and frozen UCAs. The data is presented as an average ± standard error of the mean (M ± m)**

	Модуль Юнга E, МПА / E Young's module	Предельное напряжение при разрыве $\sigma$ , МПА / Breaking stress limit $\sigma$ , MPa	Предельная деформация $\varepsilon_o$ , % / Limit deformation $\varepsilon_o$ , %
Нативные АПК / Native UCA	6,9 ± 0,1	1,3 ± 0,2	46,85 ± 5,75
АПК DMSO альбумин декстран / UCA DMSO albumin dextran	2,3 ± 0,3	0,7 ± 0,1	102,45 ± 10,35
АПК пропандиол / UCA propanediol	0,8 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,1
АПК глицерин / UCA glycerin	2,3 ± 0,9	0,7 ± 0,1	86,50 ± 31,5



**Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование нативной и консервированных АПК с использованием пероксидазы хрена и диаминобензидина (DAB) в качестве субстрата реакции с антителами к коллагену I. А – нативная артерия, ×20; Б – артерия замороженная в декстране, DMSO с добавлением альбумина человека, ×20; В – артерия, замороженная в глицерине, ×20; Г – артерия, замороженная в пропандиоле, ×10.**

**Fig. 2. Immunohistochemical study of native and canned UCA using horseradish peroxidase and diaminobenzidine (DAB) as a reaction substrate with antibodies to collagen type I. A – native artery, ×20; B – artery frozen in dextran, DMSO with the addition of human albumin, ×20; C – artery frozen in glycerin, ×20; D – artery frozen in propanediol, ×10.**

Таким образом, можно заключить, что результаты исследования упруго-прочностных свойств показали наличие статистически значимой разницы между нативными и замороженными артериями пупочного канатика по модулю Юнга ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматриваемый в работе способ консервации сосудистой ткани с использованием проникающего (ДМСО) и непроникающего (декстран) криопротекторов часто применяется в тканевых банках с теми или иными модификациями. Так, например, в тканевом банке при Европейском университете Градец–Кралове сосудистые трансплантаты после деконтаминации помещают в пластиковые EVA мешки и замораживают с использованием непроникающего криопротектора 6 % гидроксиэтилкрахмала и 20 % ДМСО, 1:1, с исполь-

зованием программного метода и хранят в парах жидкого азота [10]. Аналогичный способ консервации используют и Национальном тканевом банке Сингапура с той разницей, что криоконсервацию проводят с использованием 10 % ДМСО в среде M199 [11].

Относительно сосудов пупочного канатика следует отметить, что, в случаях, если сохранность и жизнеспособность клеточного компонента не является приоритетной, то замораживают в 20 объемах (от объема образца) изотонического раствора [12], однако, существуют работы, в которых изучали эффект криоконсервации с использованием 10 % ДМСО и 5 % глицерина [13].

Консервация с использованием глицерина используется для аллотрансплантатов кожи и сосудов: так, например, в тканевом банке при университете госпитале в Сиене, Италия [14] кожные лоскуты замораживают в DMEM с 15 % ДМСО с добавлением пенициллина-стрептомицина, гентамицина сульфата и амфотерицина В.

Несмотря на отсутствие данных об использовании в тканевых банках пропандиола как криопротектора, тем не менее его применяют в научных исследованиях для замораживания тканей. Например, Боброва Е. Н. с соавт. (2005) сравнивали эффект насыщения тканей плаценты для 10 %, 40 и 60 % растворов пропандиола и глицерина с помощью методов ядерно-магнитного резонанса и сканирующей калориметрии. Авторами была показана более высокая эффективность пропандиола как проникающего криопротектора по сравнению с глицерином [15].

В нашей работе показано, что замораживание артерий пупочного канатика с использованием 5 % декстрана, 10 % ДМСО и 7,5 % альбумина человека

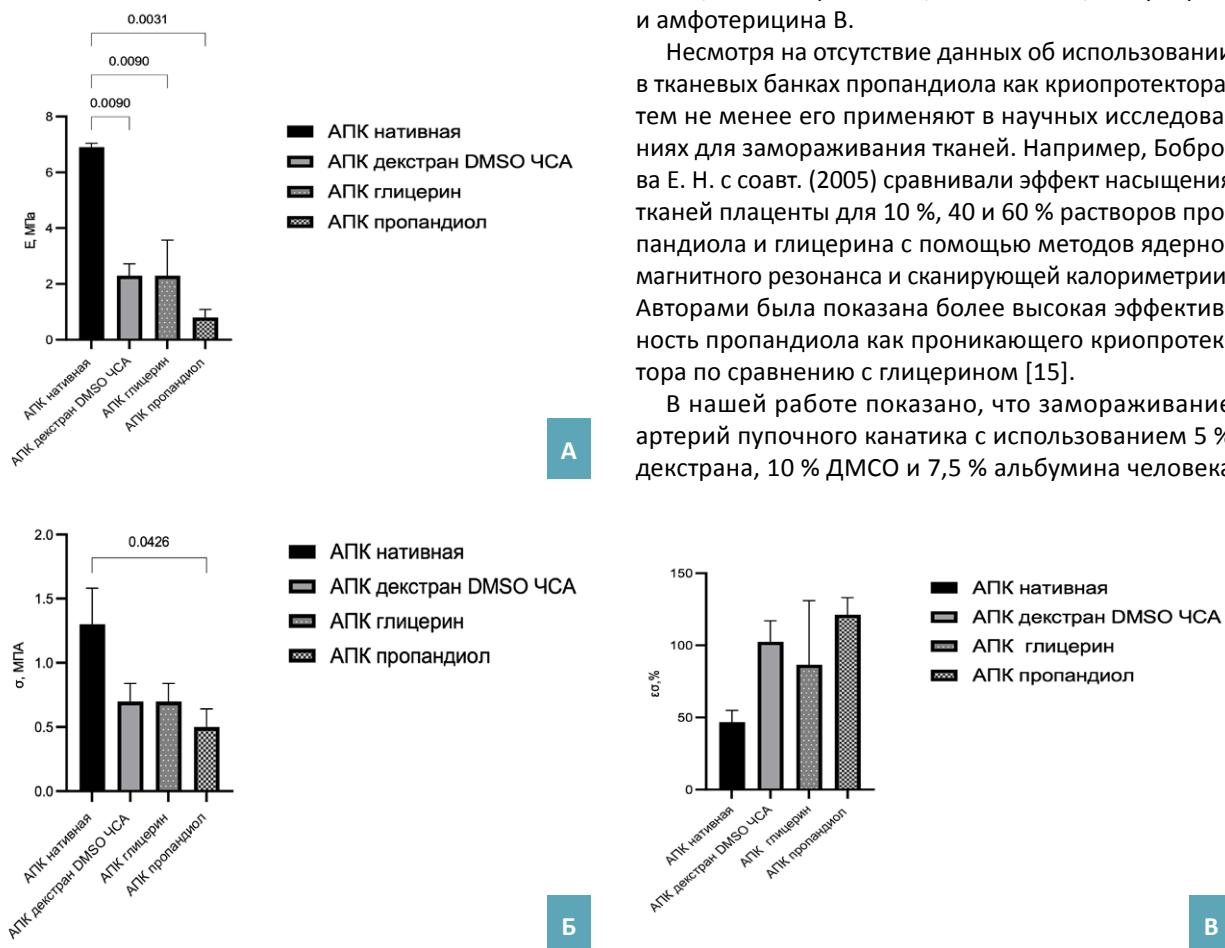


Рис. 3. Множественные парные групповые сравнения по: А – модулю Юнга между контрольной (нативная артерия) и опытными (артерии, консервированные с использованием различных криопротекторов) группами; Б – по предельному напряжению в точке разрыва; В – по предельной деформации в точке разрыва. Обозначены парные сравнения со значимыми разностями групповых средних.

Fig. 3. Multiple paired group comparisons by: A – Young's modulus between the control (native artery) and experimental (arteries preserved using various cryoprotectors) groups; B – by the ultimate stress at the point of rupture; C – by the ultimate deformation at the point of rupture. Paired comparisons with significant differences of group averages are indicated.

с последующим хранением при  $-80^{\circ}\text{C}$  не приводит к существенным изменениям морфологии оболочек сосудов. Замораживание артерий пупочного канатика с использованием глицерина или пропандиола (3 и 4 группы) способствует некрозу интимы и отслоению адвентиции (рис. 1В, Г). Можно заключить, что однократное замораживание в 5 % декстране, 10 % ДМСО и 7,5 % альбумине оказывает наиболее щадящее действие на морфологию сосудистой стенки по сравнению с глицерином или пропандиолом.

Что касается оценки упругости и прочности замороженных и нативных АПК, наше исследование показало, что состав криопротекторов не влияет существенно на предельную деформацию при разрыве и предельное напряжение в точке разрыва, однако приводит к существенному падению модуля Юнга или к снижению эластичности, что соответствует литературным данным [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обобщая полученные результаты настоящего исследования, можно сделать следующие выводы:

1. Замораживание и хранение АПК при  $-80^{\circ}\text{C}$  в 5 % декстране, 10 % ДМСО и 7,5 % человеческого сывороточного альбумина не приводит к существенному изменению морфологии оболочек сосудов и ядер клеток, что не наблюдается при замораживании в глицерине и пропандиоле;

2. Сохранность коллагена I типа качественно снижена с +2 до +1 для замороженных артерий пупочного канатика по сравнению с контрольными, о чём косвенно свидетельствует результат иммуногистохимического исследования с поликлональными антителами к коллагену I типа;

3. Консервация и хранение при  $-80^{\circ}\text{C}$  приводят к достоверному снижению модуля упругости стенок артерий пупочного канатика по сравнению с нативными сосудами;

4. Достоверной разницы по модулю Юнга между группами замороженных артерий пупочного канатика не выявлено. Это свидетельствует о том, что состав применяемых криопротекторов не оказывает влияния на упруго-прочностные свойства сосудистой стенки, однако сам способ консервации влияет на данные свойства.

## Список источников

1. Антонова Л. В., Насонова М. В., Кудрявцева Ю. А., Головкин А. С. Возможности использования полиоксиалканоатов и поликапролактона в качестве сополимерной основы для создания тканеинженерных конструкций в сердечно-сосудистой хирургии. Бюллетень сибирской медицины. 2012;11(1):128–134. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-1-128-134>
2. Obiweluozor FO, Emechebe GA, Kim DW, Cho HJ, Park CH, Kim CS, et al. Considerations in the Development of Small-Diameter Vascular Graft as an Alternative for Bypass and Reconstructive Surgeries: A Review. Cardiovasc Eng Technol. 2020 Oct;11(5):495–521. <https://doi.org/10.1007/s13239-020-00482-y>
3. Mallis P, Kostakis A, Stavropoulos-Giokas C, Michalopoulos E. Future Perspectives in Small-Diameter Vascular Graft Engineering. Bioengineering (Basel). 2020 Dec 10;7(4):160. <https://doi.org/10.3390/bioengineering7040160>
4. Roll S, Müller-Nordhorn J, Keil T, Scholz H, Eidt D, Greiner W, et al. Dacron vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery--systematic review and meta-analysis. BMC Surg. 2008 Dec 19;8:22. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-8-22>
5. Ingle H, Fishwick G, Garnham A, Thompson MM, Bell PRF. Long-term results of endovascular AAA repair using a homemade aorto-monoiliac PTFE device. J Endovasc Ther. 2002 Aug;9(4):481–487. <https://doi.org/10.1177/152660280200900416>
6. Moore MA, Samsell BS, McLean J. Allograft Tissue Safety and Technology. Biologics in Orthopaedic Surgery. 2019:49–62. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55140-3.00005-9>
7. Миронов А. С., Боровкова Н. В., Макаров М. С., Пономарев И. Н., Андреев Ю. В. Банки тканей. Мировой опыт. История развития и современные подходы. Трансплантология. 2021;13(1):49–62. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-1-49-62>
8. Hidi L, Komorowicz E, Kovács GI, Szeberin Z, Garbáisz D, Nikolova N, et al. Cryopreservation moderates the thrombogenicity of arterial allografts during storage. PLoS One. 2021;16(7):e0255114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255114>
9. Лаук-Дубицкий С. Е., Астрелина Т. А., Брумберг В. А., Федюнин А. А., Камышников О. Ю., Вострухин С. В. И др. Оценка применения полидиметилсилоксана низкой вязкости для криоконсервации и радиационной стерилизации сосудистых аллографтов человека. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016;12(4):662–670.
10. Špaček M, Měřička P, Janoušek L, Štádler P, Adamec M, Vlachovský R, et al. Current vascular allograft procurement, cryopreservation and transplantation techniques in the Czech Republic. Adv Clin Exp Med. 2019 Apr;28(4):529–534. <https://doi.org/10.17219/acem/90037>
11. Heng WL, Madhavan K, Wee P, Seck T, Lim YP, Lim CH. Banking of cryopreserved iliac artery and vein homografts: clinical uses in transplantation. Cell Tissue Bank. 2015 Jun;16(2):235–242. <https://doi.org/10.1007/s10561-014-9469-2>
12. Arutyunyan I, Fatkhudinov T, Sukhikh G. Umbilical cord tissue cryopreservation: a short review. Stem Cell Res Ther. 2018 Sep 15;9(1):236. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0992-0>

13. Chatzistamatiou TK, Papassavas AC, Michalopoulos E, Gamaloutsos C, Mallis P, Gontika I, et al. Optimizing isolation culture and freezing methods to preserve Wharton's jelly's mesenchymal stem cell (MSC) properties: an MSC banking protocol validation for the Hellenic Cord Blood Bank. *Transfusion*. 2014 Dec;54(12):3108–3120. <https://doi.org/10.1111/trf.12743>
14. Tognetti L, Pianigiani E, Ierardi F, Mariotti G, Perotti R, Lonardo A, et al. Current insights into skin banking: storage, preservation and clinical importance of skin allografts. *Journal of Biorepository Science for Applied Medicine*. 2017 Jul 1;Volume 5:41–56. <https://doi.org/10.2147/BSAM.S115187>
15. Bobrova EN, Zinchenko AV, Schetinsky MI. Investigation of Placenta Tissue Saturation with Glycerol and 1,2-Propane Diol. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2005 Jun 15;15(2):147–152.
16. Camasão DB, Mantovani D. The mechanical characterization of blood vessels and their substitutes in the continuous quest for physiological-relevant performances. A critical review. *Mater Today Bio*. 2021 Mar 7;10:100106. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100106>

#### References

1. Antonova LV, Nasonova MV, Kudryavtseva YuA, Golovkin AS. Potential for polyhydroxylalkanoates and polycaprolactone copolymer use as tissue-engineered scaffolds in cardiovascular surgery. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;11(1):128–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-1-128-134>
2. Obiweluozor FO, Emechebe GA, Kim DW, Cho HJ, Park CH, Kim CS, et al. Considerations in the Development of Small-Diameter Vascular Graft as an Alternative for Bypass and Reconstructive Surgeries: A Review. *Cardiovasc Eng Technol*. 2020 Oct;11(5):495–521. <https://doi.org/10.1007/s13239-020-00482-y>
3. Mallis P, Kostakis A, Stavropoulos-Giokas C, Michalopoulos E. Future Perspectives in Small-Diameter Vascular Graft Engineering. *Bioengineering (Basel)*. 2020 Dec 10;7(4):160. <https://doi.org/10.3390/bioengineering7040160>
4. Roll S, Müller-Nordhorn J, Keil T, Scholz H, Eidl D, Greiner W, et al. Dacron vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery--systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2008 Dec 19;8:22. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-8-22>
5. Ingle H, Fishwick G, Garnham A, Thompson MM, Bell PRF. Long-term results of endovascular AAA repair using a homemade aorto-monoiliac PTFE device. *J Endovasc Ther*. 2002 Aug;9(4):481–487. <https://doi.org/10.1177/152660280200900416>
6. Moore MA, Samsell BS, McLean J. Allograft Tissue Safety and Technology. *Biologics in Orthopaedic Surgery*. 2019:49–62. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55140-3.00005-9>
7. Mironov AS, Borovkova NV, Makarov MS, Ponomarev IN, Andreev YuV. Tissue banks. World experience. The history of development and current approaches. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(1):49–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-1-49-62>
8. Hidi L, Komorowicz E, Kovács GI, Szeberin Z, Garbátsz D, Nikolova N, et al. Cryopreservation moderates the thrombogenicity of arterial allografts during storage. *PLoS One*. 2021;16(7):e0255114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255114>
9. Lauk-Dubitsky SE, Astrelina TA, Brumberg VA, Fedyunin AA, Kamyshnikov OYu, Vostrukhin SV, et al. Application evaluation of a polydimethylsiloxane low-viscosity for cryopreservation and radiation sterilization of human cadaveric vascular allografts. *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2016;12(4):662–670. (In Russ.).
10. Špaček M, Měříčka P, Janoušek L, Štádler P, Adamec M, Vlachovský R, et al. Current vascular allograft procurement, cryopreservation and transplantation techniques in the Czech Republic. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Apr;28(4):529–534. <https://doi.org/10.17219/acem/90037>
11. Heng WL, Madhavan K, Wee P, Seck T, Lim YP, Lim CH. Banking of cryopreserved iliac artery and vein homografts: clinical uses in transplantation. *Cell Tissue Bank*. 2015 Jun;16(2):235–242. <https://doi.org/10.1007/s10561-014-9469-2>
12. Arutyunyan I, Fatkhudinov T, Sukhikh G. Umbilical cord tissue cryopreservation: a short review. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Sep 15;9(1):236. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0992-0>
13. Chatzistamatiou TK, Papassavas AC, Michalopoulos E, Gamaloutsos C, Mallis P, Gontika I, et al. Optimizing isolation culture and freezing methods to preserve Wharton's jelly's mesenchymal stem cell (MSC) properties: an MSC banking protocol validation for the Hellenic Cord Blood Bank. *Transfusion*. 2014 Dec;54(12):3108–3120. <https://doi.org/10.1111/trf.12743>
14. Tognetti L, Pianigiani E, Ierardi F, Mariotti G, Perotti R, Lonardo A, et al. Current insights into skin banking: storage, preservation and clinical importance of skin allografts. *Journal of Biorepository Science for Applied Medicine*. 2017 Jul 1;Volume 5:41–56. <https://doi.org/10.2147/BSAM.S115187>
15. Bobrova EN, Zinchenko AV, Schetinsky MI. Investigation of Placenta Tissue Saturation with Glycerol and 1,2-Propane Diol. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2005 Jun 15;15(2):147–152.
16. Camasão DB, Mantovani D. The mechanical characterization of blood vessels and their substitutes in the continuous quest for physiological-relevant performances. A critical review. *Mater Today Bio*. 2021 Mar 7;10:100106. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100106>

**Информация об авторах:**

Брумберг Валентин Андреевич – научный сотрудник лаборатории редактирования генома Центра биомедицинских и аддитивных технологий, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 7842-7557, AuthorID: 1063299, Scopus Authors ID: 57200660067

Астrelina Татьяна Алексеевна <sup>✉</sup> – д.м.н., доцент, руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3629-0372>, SPIN: 3415-8023, AuthorID: 751902, ResearcherID: F-5439-2016, Scopus Authors ID: 6507311937

Маливанова Татьяна Федоровна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редактирования генома Центра биомедицинских и аддитивных технологий, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9699-2603>, SPIN: 8977-6508, AuthorID: 82965, Scopus Author ID: 6602512746

Кобзева Ирина Владимировна – к.м.н., заведующая криобанка Центра биомедицинских и аддитивных технологий, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1499-8954>, SPIN: 6651-6128, AuthorID: 344864, Scopus Authors ID: 55263733600

Сучкова Юлия Борисовна – к.м.н., заведующая специализированной лаборатории цитологии, генетики и иммунологии Центра биомедицинских и аддитивных технологий, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9651-1937>, SPIN: 7187-8520, AuthorID: 542368, Scopus Author ID: 57193077251

Никитина Виктория Андреевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории №9 Центра биомедицинских и аддитивных технологий, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3150-7686>, SPIN: 5065-5361, AuthorID: 97400, ResearcherID: D-3116-2012, Scopus Author ID: 7006593953

Усупжанова Дарья Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории №1 Центра биомедицинских и аддитивных технологий, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3894-7182>, Scopus Authors ID: 57193074639

Брунчуков Виталий Андреевич – младший научный сотрудник лаборатории редактирования генома Центра биомедицинских и аддитивных технологий, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-5524>, SPIN: 2464-2609, AuthorID: 999246, Scopus Authors ID: 57197866585

Лищук Сергей Владимирович – к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>, SPIN: 7171-5402, AuthorID: 970949, Scopus Author ID: 52563982300

Кызласов Павел Сергеевич – д.м.н., руководитель Центра урологии и андрологии, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 6806-7913, AuthorID: 615093

Кажера Анастасия Андреевна – врач-уролог Центра урологии и андрологии, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-4066>, SPIN: 5053-0440, AuthorID: 1060704

Трояков Владислав Маратович – аспирант кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6216-4954>

Самойлов Александр Сергеевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4824-5683>, SPIN: 3771-4848, AuthorID: 738843, Scopus Authors ID: 57194187432

**Information about authors:**

Valentin A. Brumberg – researcher at the genome editing laboratory of the center for biomedical and additive technologies, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. SPIN: 7842-7557, AuthorID: 1063299, Scopus Authors ID: 57200660067

Tatyana A. Astrelina <sup>✉</sup> – Dr. Sci. (Med), associate professor, head of the center for biomedical and additive technologies, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3629-0372>, SPIN: 3415-8023, AuthorID: 751902, ResearcherID: F-5439-2016, Scopus Authors ID: 6507311937

Tatyana F. Malivanova – Cand. Sci. (Med), senior researcher at the genome editing laboratory of the center for biomedical and additive technologies, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9699-2603>, SPIN: 8977-6508, AuthorID: 82965, Scopus Author ID: 6602512746

Irina V. Kobzева – Cand. Sci. (Med), head of the cryobank at the center for biomedical and additive technologies, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1499-8954>, SPIN: 6651-6128, AuthorID: 344864, Scopus Authors ID: 55263733600

Yulia B. Suchkova – Cand. Sci. (Med), head of the specialized laboratory of cytology, genetics and immunology of the center for biomedical and additive technologies, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9651-1937>, SPIN: 7187-8520, AuthorID: 542368, Scopus Author ID: 57193077251

Victoria A. Nikitina – Cand. Sci. (Med), leading researcher of laboratory No. 9 at the center for biomedical and additive technologies, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3150-7686>, SPIN: 5065-5361, AuthorID: 97400, ResearcherID: D-3116-2012, Scopus Author ID: 7006593953

Daria Yu. Usupzhanova – junior researcher of laboratory No. 1 at the center for biomedical and additive technologies, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3894-7182>, Scopus Authors ID: 57193074639

Vitaliy A. Brunchukov – junior researcher at the genome editing laboratory of the center for biomedical and additive technologies, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-5524>, SPIN: 2464-2609, AuthorID: 999246, Scopus Authors ID: 57197866585

Sergey V. Lishchuk – Cand. Sci. (Med), head at the pathology department, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>, SPIN: 7171-5402, AuthorID: 970949, Scopus Author ID: 52563982300

Pavel S. Kyzlasov – Dr. Sci. (Med), head at the Center of Urology and Andrology, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. SPIN: 6806-7913, AuthorID: 615093

Anastasia A. Kazhera – MD, urologist at the Center of Urology and Andrology, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-4066>, SPIN: 5053-0440, AuthorID: 1060704

Vladislav M. Troyakov – postgraduate student at the department of Urology and Andrology of MBU INO, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6216-4954>

Alexander S. Samoilov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med), professor, general director, A. I. Burnazyan SSC FMBC of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4824-5683>, SPIN: 3771-4848, AuthorID: 738843, Scopus Authors ID: 57194187432

**Вклад авторов:**

Брумберг В. А.– 10 % анализ данных, написание текста;  
Астрелина Т. А.– 10 % анализ данных, организация;  
Маливанова Т. Ф.– 10 % участие в разработке;  
Кобзева И. В.– 10 % участие в разработке;  
Сучкова Ю. Б.– 10 % участие в разработке;  
Никитина В. А.– 10 % участие в разработке;  
Усупжанова Д. Ю.– 5 % хирургический этап;  
Брунчуков В. А.– 5 % хирургический этап;  
Лищук С. В.– 10 % гистологическое и иммуногистохимическое исследование;  
Кызласов П. С.– 5 % хирургический этап, организация;  
Кажера А. А.– 5 % хирургический этап, написание текста;  
Трояков В. М.– 5 % анализ данных, написание текста;  
Самойлов А. С.– 5 % организация, контроль руководства.

**Authors contribution:**

Brumberg V. A.– 10 % data analysis, text writing;  
Astrelina T. A.– 10 % data analysis, organization;  
Malivanova T. F.– 10 % participation in the development;  
Kobzeva I. V.– 10 % participation in the development;  
Suchkova Y. B.– 10 % participation in the development;  
Nikitina V. A.– 10 % participation in the development;  
Yusupzhanova D. Yu.– 5 % surgical stage;  
Brunchukov V. A.– 5 % surgical stage;  
Lishchuk S. V.– 10 % histological and immunohistochemical examination;  
Kyzlasov P. S.– 5 % surgical stage, organization;  
Kazhera A. A.– 5 % surgical stage, text writing;  
Troyakov V. M.– 5 % data analysis, text writing;  
Samoilov A. S.– 5 % organization, management control.



## ОБЗОР

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-9>

# ЭВОЛЮЦИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И. С. Долгополов<sup>1</sup>, М. Ю. Рыков<sup>1,2</sup>✉

1. Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация  
2. Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко, г. Москва, Российская Федерация  
✉ wordex2006@rambler.ru

## Резюме

«Персонализированная» медицина основана на утверждении, что каждый человек обладает уникальными характеристиками на молекулярном, физиологическом, экологическом и поведенческом уровнях, и, в случае развития болезни, ее лечение следует проводить с учетом этих уникальных характеристик. Это убеждение было в некоторой степени подтверждено применением новейших технологий, таких как секвенирование ДНК, протеомика, протоколы визуализации и использования беспроводных устройств для мониторинга состояния здоровья, которые выявили межиндивидуальные различия в уровнях экспрессии и пенетрантности генов. Проведен поиск литературных источников (научных статей), включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в pubmed, Wos, scopus и РИНЦ с 2010 по 2021 гг. В обзор включено 49 статей, посвященных персонализированной медицине. Рассматриваются технологии, которые делают возможной персонализированную медицину, новый опыт, способы проверки и перспективы применения индивидуально подобранных лекарственных препаратов, а также потенциальные подходы к лечению людей с проблемами fertильности и бесплодием. Можно предположить, что индивидуализация медицинской практики будет развиваться, особенно в случае редких генетических заболеваний. Тем более, что индивидуальный подход к пациенту является более эффективным и рентабельным.

## Ключевые слова:

персонализированная медицина, обзор, биомаркеры, протеомика, геномика

## Для корреспонденции:

Рыков Максим Юрьевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, советник при ректорате по научной работе, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация; научный сотрудник, ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 170100, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

Адрес: 105064, Российская Федерация, г. Москва, ул. Воронцовское Поле, д. 12, стр. 1

E-mail: wordex2006@rambler.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128

ResearcherID: R-9768-2016

Scopus Authors ID: 57190262153

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Для цитирования:

Долгополов И. С., Рыков М. Ю. Эволюция персонализированной медицины: обзор литературы. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 117-128. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-9>

Статья поступила в редакцию 17.12.2021; одобрена после рецензирования 24.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Долгополов И. С., Рыков М. Ю., 2022.

## THE EVOLUTION OF PERSONALIZED MEDICINE: LITERATURE REVIEW

I. S. Dolgopolov<sup>1</sup>, M. Yu. Rykov<sup>1, 2</sup>✉

1. Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

2. N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

✉ wordex2006@rambler.ru

### Abstract

"Personalized" medicine is based on the belief that each person has unique molecular, physiological, environmental and behavioral characteristics and in case of disease development each patient should be treated taking into account these unique characteristics. This belief was to somehow confirmed by the use of the latest technologies, such as DNA sequencing, proteomics, imaging protocols and the use of wireless devices for health monitoring, which revealed inter-individual differences in gene expression and penetrance levels. A search was conducted for literary sources (scientific articles), including those published in peer-reviewed journals indexed in Pubmed, WOS, Scopus and RSCI from 2010 to 2021. The review includes 49 articles on personalized medicine. The technologies that make personalized medicine possible, new experience, methods of testing and prospects for the use of individually selected medicinal preparations, as well as potential approaches to the treatment of people with fertility problems and infertility are considered. It can be assumed that the individualization of medical practice will develop, especially in the case of rare genetic diseases. Moreover, an individual approach to the patient is more effective and rentable.

### Keywords:

personalized medicine, review, biomarkers, proteomics, genomics

### For correspondence:

Maksim Yu. Rykov – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the department of Oncology of the Faculty of Additional Professional Education, Advisor to the Rector for Scientific Work, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation; researcher, N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation.

Address: 4 Sovetskaya str., Tver 170100, Russian Federation

Address: 12/1 Vorontsovo Pole str., Moscow 105064, Russian Federation

E-mail: wordex2006@rambler.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128

ResearcherID: R-9768-2016

Scopus Authors ID: 57190262153

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Dolgopolov I. S., Rykov M. Yu. The evolution of personalized medicine: literature review. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 117-128. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-9>

The article was submitted 17.12.2021; approved after reviewing 24.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## ВВЕДЕНИЕ

Применение новых биомедицинских технологий, оперирующих большими объемами данных, таких как секвенирование ДНК, протеомика и метаболомика, протоколы визуализации и создание устройств для беспроводного мониторинга, выявило множество индивидуальных вариаций в отношении механизмов развития патологических процессов, факторов, определяющих динамику болезни и подходов к терапии. В свою очередь, это вызвало закономерный вопрос о том, в какой степени эти индивидуальные для каждого пациента вариации должны влиять на решения врача об оптимальном способе лечения, мониторинга или предотвращения заболевания в современной медицинской науке и практике. В научной и популярной литературе широко обсуждается тезис о том, что стратегия лечения человека с заболеванием и, возможно, мониторинг или профилактика этого заболевания, должны быть адаптированы или «персонализированы» с учетом уникальных биохимических, физиологических и поведенческих особенностей каждого индивидуума, а также воздействия на него окружающей среды с учетом имеющихся у конкретного индивидуума механизмов противодействия и адаптации.

### Тестирование персонализированных лекарств. Клинические испытания N-of-1.

Исследование, в котором основное внимание уделяется реакции человека на различные вмешательства для определения оптимальной формы воздействия, называются исследованиями «N-of-1» или исследованиями с одним субъектом. В испытаниях «N-of-1» часто используется простой перекрестный дизайн или даже повторяющийся перекрестный дизайн, такой как планы АВАВАВ, где А и В относятся к различным вмешательствам, а последовательность АВАВАВ это порядок, в котором пациенту проводятся вмешательства [1, 2]. При проведении исследований «N-of-1» необходимо учитывать серийную корреляцию между наблюдениями, а также возможные эффекты переноса от одного вмешательства к другому, но эти проблемы в значительной степени можно преодолеть с помощью соответствующих аналитических методов и составлением правильного дизайна исследования [3]. Для ситуаций, когда человек страдает от острого или быстро прогрессирующего заболевания, были предложены последовательные схемы «N-of-1», в которых состояние пациента постоянно отслеживается в режиме реального времени, чтобы определить эффективность и безопасность используемого в исследование подхода [1]. Дизайн подобных исследований направлен на таргетирование оптимального вмешательства для отдельного

человека, а не на оценку среднего ответа на то или иное лечение в популяции в целом [3]. Подобный тип исследований можно проводить для вычленения оптимального алгоритма обследования, наблюдения, терапии и реабилитации пациентов с такими разнообразными заболеваниями, как остеоартрит, хроническая невропатическая боль и синдром дефицита внимания с гиперактивностью [4]. Исследования типа «N-of-1» требуют постоянной связи с пациентом в реальном времени через социальные сети или специальные электронные приложения с последующим сложным статистическим анализом, оперирующим большими массивами данных [5]. В последнее время происходит рост числа клинических работ на основе «N-of-1». Эта тенденция вызвана возможностями сбора и анализа данных, а также наличием мощных компьютерных и сетевых ресурсов для их обработки [6].

### Исследование на соответствие интервенции.

Если будут обнаружены доказательства того, что определенные характеристики в «персонализированных» профилях пациента можно использовать для разработки новых медицинских подходов, возникает вопрос, как проверить гипотезу о том, что проведение вмешательств этим людям на основе таких «совпадений» приведет к лучшим результатам, чем предоставление этим лицам вмешательств, основанных на какой-либо другой общепринятой схеме или стратегии. Можно протестировать каждое индивидуальное соответствие, но это может потребовать проведения множества небольших клинических испытаний, которые могут быть сложными с точки зрения материально-технического обеспечения и получения финансовой поддержки. В качестве альтернативы можно протестировать всю стратегию сопоставления с альтернативным способом предоставления всем пациентам однотипного вмешательства. Это и происходит в используемых в настоящее время «корзинных» и «зонтичных» исследованиях [7, 8]. В контексте онкологии «корзинные» или «зонтичные» исследования включают в себя несколько отдельных пациентов, каждый из них может иметь уникальные особенности в своем биологическом, социальном и поведенческом профилях. В «корзинные» испытания включаются индивидуумы без учета конкретной области или ткани, пораженной раком (например, могут быть включены пациенты с раком легких, молочной железы и кишечником), тогда как «зонтичные» исследования рассматривают пациентов с поражением только одной области или ткани (например, включаются только пациенты с раком легкого). Генетический профиль опухоли каждого пациента составляется с помощью секвенирования ДНК, анализируется, чтобы увидеть, есть ли в опу-

холи действующие «драйверные» изменения, такие как мутации, затрагивающие определенные гены, способствующие росту опухоли, повышению ее агрессивности и/или лекарственной резистентности. В дальнейшем подбор противораковых препаратов осуществляется на основе полученных генетических характеристик опухолевых клеток (например, если ген эпидермального фактора роста (EGFR) мутирован и сверхэкспрессируется в опухоли, назначается таргетный препарат цетуксимаб, который ингибитирует ген EGFR). Таким образом, каждого пациента направляют к определенной «корзине» терапевтических вмешательств (например, корзине препаратов-ингибиторов EGFR).

Схемы согласования медицинских тактик в зависимости от индивидуальных профилей пациентов, вероятно, станут правилом, а не исключением в медицине, особенно после появления вычислительных сред, таких как система IBM Watson. По сути, система Watson является вычислительной системой, которая включает очень большую базу данных, в том числе извлеченную из медицинской литературы, и обеспечивает связь между информацией о пациенте (например, генетические профили, возраст, пол и т.д.) и результатами терапии (такими как реакция на препараты, профиль токсичности, параллельно или последовательно проведенные медицинские вмешательства). Система Watson была «обучена» выявлять и устанавливать связь нарушений, часто наблюдаемых в опухоли на фоне терапии, и прогнозом заболевания. Таким образом, если системе Watson предоставлен «персонифицированный» профиль пациента, она может вычислить наилучшую терапевтическую тактику из возможных, учитывая текущее состояние медицинской науки [9].

#### Адаптивные клинические испытания.

Адаптивное исследование – это клиническое исследование, дизайн которого позволяет адаптировать, модифицировать необходимые параметры исследования после его инициации и запуска без потери значимости, целостности, адекватности и обоснованности всей программы. Примерами адаптивного исследования являются последовательный анализ (group sequential), исследование с возможностью пересчета размера выборки (sample-size reestimation design), исследование с исключением из него худших групп (drop-loser design). Адаптивные и последовательные клинические испытания проводились в течение десятилетий, но их рассмотрение и использование в контексте персонализированной медицины произошло гораздо позже [7]. Адаптивные исследования ставят своей целью минимизировать время, в течение которого пациент может по объективным или субъективным причинам получать неэффектив-

ную терапию. В контексте «персонализированной» медицины проводится оценка воздействия каждого медицинского вмешательства с целью определения наилучшего для этого человека. Некоторые, если не все, используемые подходы могут на самом деле не принести пользу этому человеку. Имеет смысл проводить исследования, в которых биомаркеры, отражающие реакцию на терапию или показывающие наличие и тяжесть побочных эффектов, оцениваются «персонифицировано» с целью проведения их дальнейшего мониторинга. Если есть, например, признаки того, что вмешательство не работает, т.е. заболевание прогрессирует, человек может перейти к новой терапевтической схеме. Хотя адаптивные исследования могут быть трудными для осуществления, учитывая множество параметров, нуждающихся в оценке в режиме реального времени, а также могут давать данные, которые могут быть более сложными для анализа, чем данные фиксированных, неадаптивных испытаний, они часто считаются более этичными [10–12].

#### Стратегии персонализированной медицины нового и следующего поколения.

Существует ряд недавних исследований и клинических программ, которые открывают новые горизонты для «персонализированной» медицины. Ниже мы сосредоточимся на четырех из них. Эти стратегии включают использование полученных от пациента «аватаров» клеток и органоидов для индивидуального тестирования лекарственных препаратов и подбора оптимальной терапии для этого пациента, использование «персонифицированных» протоколов диагностики и мониторинга для обнаружения признаков заболевания, разработку «персонализированных» цифровых терапевтических средств и использование индивидуализированных медицинских подходов к проблеме fertильности.

#### Клеточные «аватары» пациентов.

Интерес для персонализации в диагностике и подборе оптимальной терапии представляет недавно созданная технология получения индуцированных плюрипотентных клеток iPSC путем трансдукции прегениторных и дифференцированных клеток взрослого организма [13]. Теперь можно собирать клетки у людей и, используя различные методы индукции плюрипотентности, создавать клеточные культуры определенных тканей пациента без прямой биопсии пораженной ткани. Это позволяет исследователям существенно продвинуться в изучении патологических состояний на молекулярных уровнях, возникающих в органах и тканях пациента, и исследовать действие лекарств на «персонифицированной» основе [14–16]. Использование технологий iPSC может быть расширено с помощью нескольких дополнительных, разрабо-

танных совсем недавно, технологий для создания еще более совершенных моделей. Например, если у пациента есть известная мутация, имеющая отношение к развившемуся патологическому процессу, можно использовать биотехнологии, основанные, на кластерных регулярных коротких палиндромных повторах (CRISPR) и связанных конструкциях для создания изогенных клеток, в которых клетки свободны от данной мутации. Сравнение этих клеток с первоначальными, полученными от пациента, позволяет напрямую понять эффекты мутации, контролируя при этом все соответствующие генетические фоновые эффекты [17]. Кроме того, в будущем вероятно создание можно органоидов из клеток, полученных от пациента [18]. Органоиды могут обеспечить лучшее понимание молекулярных патологий, связанных с состоянием отдельного пациента, поскольку на них возможно моделировать межклеточные взаимодействия и изучать функции тканей [19].

Одним из важных аспектов использования клеточных «аватаров» пациентов на основе iPSC технологий в «персонализированной» медицине является то, что они могут обеспечивать скрининг тысяч препаратов и соединений против клеток пациента или органоидов для идентификации лекарств, которые способны корректировать молекулярные дефекты пациента. Если лекарство или соединение действительно было одобрено к использованию для другого патологического состояния, его можно протестировать на клеточном «аватаре» пациента на эффективность и в дальнейшем «перепрофилировать» для лечения новой патологии. Использование клеток, полученных от пациентов, в инициативах по персонализированному скринингу лекарств показало определенный успех при злокачественных новообразованиях, поскольку биопсия опухоли может дать подходящий материал для скрининга лекарств [18, 20]. Наибольшее беспокойство при таком подходе вызывает вопрос о том, релевантно ли отражают модели *in vitro* патобиологию *in vivo* и информацию о реакции на лекарства, которая может повлиять на реакцию пациента на выбранный препарат. Более адаптированной может считаться стратегия выбора экспериментальной терапии при раке *in vivo*, подразумевающая имплантацию устройства в опухоль пациента *in vivo*, а затем доставку различных лекарств через это устройство, чтобы определить, какие из них дают наибольший терапевтический эффект. Это небольшое устройство длиной 4 мм и диаметром 820 мкм, которое можно имплантировать с помощью стандартной иглы для биопсии. Устройство содержит резервуары, которые выделяют крошечные дозы до 16 отдельных лекарств или комбинаций лекарств в отдельные области. Через 24 часа вторая игла для биопсии используется для

извлечения устройства вместе с небольшим столбиком ткани вокруг него. Затем ткань исследуют, чтобы оценить влияние лекарств на опухоль [21, 22].

Создание iPSC из клеток, содержащих аутосомно-доминантный мутантный аллель гена, кодирующего рецептор липопротеина низкой плотности (LDLR), и дальнейшая дифференцировка их в гепатоциты, позволяют создать индивидуальную клеточную модель семейной гиперхолестеринемии. При этом печеночные клетки в модели содержат как дефектный ген с соответствующей мутацией, так и весь геном пациента [23]. Уже созданы клеточные модели таких наследственных заболеваний, как синдром Дауна, синдром Криглера-Найяра, спинальная мышечная атрофия. Подобные клеточные «аватары» являются инструментом для поиска и апробации «персонализированных» подходов к терапии каждого конкретного больного. Возможности персонализации клеточных препаратов, открывающиеся с развитием технологии, уникальны. Изменяя генетический профиль клеточного «аватара» с помощью различных генетических и эпигенетических технологий (замена мутантных аллелей, регуляция экспрессии генов, механизмы альтернативного сплайсинга тех или иных ферментов, модуляция профиля микроРНК, воздействие на цитокиновые каскады) можно на базе одних и тех же аутологичных стволовых/индуцированных клеток создать и протестировать персонализированное средство терапии не только для различных заболеваний, но и для различных стадий одного или того же заболевания, например, для стадии обострения или ремиссии рассеянного склероза, ревматоидного артрита или болезни Крона [23].

### **Интенсивный персонализированный мониторинг здоровья.**

Доступность технологий генотипирования и секвенирования позволяет врачам и пациентам оценить генетически опосредованный риск заболевания и/или поставить генетический диагноз, если они уже заболели. Кроме того, с учетом доступности устройств для мониторинга состояния здоровья, заказываемых в режиме онлайн клинических анализов крови, недорогих устройств визуализации, портативных приборов для мониторинга биометрических параметров можно постоянно или почти непрерывно отслеживать многие аспекты здоровья человека [24, 25]. Ряд людей с заболеваниями и состояниями, несомненно, получили ощутимую пользу от проведенного генетического обследования, выявившего участившиеся в патогенезе генетически-опосредованные патологические механизмы или определившего потенциальные мишени для фармакотерапии [26].

В таблице 1 перечислены примеры опубликованных исследований (так называемых «диагностиче-

Источник / Origin	Тема / Topic	Значение / Meaning	Цель исследования / The study purpose	Переменные / конечные точки / Variables / endpoints	Полученные результаты / Results
Worthey EA et al. 2011 [27] / Worthey EA et al. 2011 [27]	Мальчик 15 месяцев с клиническим заболеванием, подобным хроническому колиту / A 15-month-old boy with an intestinal disease similar to Crohn's disease	Первое успешное использование секвенирования всего экзона для выявления мутаций, вызывающих заболевание. / The first successful use of whole exome sequencing to identify the mutation causing the disease	Секвенирование всего экзона субъекта с рефрактерным воспалительным заболеванием кишечника / Sequencing of the entire genome of a subject with refractory inflammatory bowel disease.	Выявление специфической мутации, вызывающей течение воспаление кишечника / Identification of a specific mutation that causes severe intestinal inflammation.	Миссенс-мутация была идентифицирована в гене, играющем роль в развитии воспалительной реакции (выиграна NOD2). Аллореакция на NOD2 иммунной системы реминента на полипозную болезнь (занесена дефектной NOD2 иммунной системой реминента на полипозную болезнь). / A missense mutation has been identified in a gene that plays a role in the development of an inflammatory response (NOD2 ligand). Allogenous stem cell transplantation cured the patient of the disease (replacement of the recipient's defective NOD2 immune system with a full-fledged donor one).
Bainbridge MN et al. 2011 [28] / Bainbridge MN et al. 2011 [28]	14-летние близнецы со сложным двигательным расстройством / 14-year-old twins with complex motor disorder	Преимущество секвенирования всего генома при лечении сложных заболеваний. / The advantage of whole genome sequencing in the treatment of complex diseases.	Секвенирование полного генома близнецов со сложным двигательным расстройством / Sequencing of the entire genome of twins with complex motor disorder.	Выявление генетических мутаций, ответственных за нейрологические заболевания / Identification of genetic mutations responsible for neurological disease.	Составная гетерогенность мутаций была идентифицирована в гене, ответственном за синтез дофамина и серотонина. Прием добавок с предшественником серотонина купировал симптомы / A compound heterozygous mutation has been identified in the gene responsible for the synthesis of dopamine and serotonin. Taking supplements with a serotonin precursor stopped the symptoms.
O'Rawe JA et al. 2013 [29] / O'Rawe JA et al. 2013 [29]	Мужчина 37 лет с тяжелым обесцвеченно-компульсивным расстройством (OKР) / A 37-year-old man with severe obsessive-compulsive disorder (OCD)	Использование секвенирования полного генома при нейро-психических заболеваниях / The use of full genome sequencing in neuropsychiatric diseases	Секвенирование всего генома одного пациента с рефрактерным OKР / Sequencing of the entire genome of one patient with refractory OCD.	Идентификация генетических маркеров нервно-психических заболеваний / Identification of genetic markers of neuropsychiatric diseases	Генетические варианты были обнаружены по крайней мере в трех генах, связанных с психиатрическими заболеваниями. Вариантов генов не обнаружено. Лекарственная терапия прекращена. В головной мозг имплантировано устройство Medtronic Reclaim® DBS Therapy. Обострение психозов у 2-го пациента DBS не было. / Genetic variants have been found in at least three genes associated with neuropsychiatric disease. No therapy options were found. Drug therapy has been discontinued. A Medtronic Reclaim® DBS Therapy device has been implanted in the brain.. There were no exacerbations of psychosis in 2 years of DBS treatment.
Wartman LD 2015 [30] / Wartman LD 2015 [30]	Мужчина с острым лимфобластным лейкозом (ОЛ) / A man with acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Одни из первых примеров использования полигенетического секвенирования для определения лекарственных миниенек для терапии ОЛ / One of the first examples of the use of genome-wide sequencing to determine drug targets for ALL therapy	Секвенирование всего генома одного субъекта с рецидивирующим ОЛ после аллогенного трансплантации. / Sequencing of the entire genome of one subject with recurrent ALL after allogeneic transplantation	Идентификация генетических мутаций, которые могут быть использованы в качестве мишени для химиотерапевтических препаратов / Identification of genetic mutations that can be used as targets for chemotherapeutic drugs.	Получена ремиссия после выявления целевой мутации F113 и терапии ингибитором F113 (сунитиниб) / Remission was obtained after detection of a target mutation in F113 and therapy with an inhibitor of F113 (sunitinib)
Chen R et al. 2012 [31] / Chen R et al. 2012 [31]	54 года здоровый мужчина / 54 years old healthy male	Первый отчет об интегративном личном «омиконе» профиле (iPOP) с геномическим, транскриптомическим, протономическим, метаболомическим и аутогеномет-профилями / The first report on the integrative personal "omics profile" (iPOP) with genomic, transcriptomic, proteomic, metabolomic and autoantibody profiles	Продолжительный мониторинг нескольких профилей «омикон» для оценки состояния здоровья и болезни в течение 14 мес. / Longitudinal monitoring of several "omics" profiles to assess the state of health and diseases for 14 months	Множественные факторы, проанализированные и соотнесенные с уровнями активности субъекта, диетой, приемом лекарств и развитием инфекций или других заболеваний / Multiple factors were analyzed and correlated with the subject's active level, diet, medication intake and the development of infections or other diseases.	Риск заболевания можно оценить с помощью геномного секвенирования на основании развития инфекций, а затем диабета 2 типа. Динамические изменения, отмеченные в «омиках», которые могут быть полезны для раннего выявления и профилактики заболеваний / The risk of the disease can be assessed using genomic sequencing based on the development of infections, and then type 2 diabetes. Dynamic changes noted in the "omics" that can be useful for early detection and prevention of diseases
Chen R et al. 2012 [31] / Chen R et al. 2012 [31]	60-летний мужчина с гипертонией / 60-year-old man with hypertension	Обнаружение сезонных изменений чувствительности к гипотензивным средствам у одного человека / Detection of seasonal changes in sensitivity to antihypertensive agents in one person	Определить будущие изменения артериального давления в течение времени / Daily or twice daily blood pressure measurements correlated with outdoor temperature for more than 12 years.	Ежедневные или дважды в день изменения артериального давления коррелированы с наружной температурой в течение более 12 лет / Daily or twice daily blood pressure measurements correlated with outdoor temperature for more than 12 years.	

ских одиссеев»), сообщающих о целесообразности проведения «персонализированных» генетических исследований для постановки диагноза людям с идиопатическими состояниями, а также исследований, посвященных проведению непрерывного мониторинга для выявления доказательств наличия изменений в состоянии здоровья у человека [33, 34].

#### **Цифровая терапия и персонализированный контент приложений.**

Повсеместное распространение смартфонов привлекло интерес многих исследователей в области здравоохранения как средства не только для сбора данных о состоянии здоровья с помощью различных «приложений», но и для предоставления консультаций, получения обратной связи и изображений, обучения, или соединения с другими ресурсами, которые могут принести пользу человеку с различными патологическими состояниями. Это привело к появлению концепции «цифровой терапии». Было создано приложение для смартфонов, предназначеннное для лечения и оказания помощи человеку, страдающему медицинским или психологическим состоянием [35]. Контент, предоставляемый цифровым терапевтическим приложением для пациента, может варьироваться в зависимости от того, что известно об этом человеке и его реакции на информацию, предоставленную в приложении. Таким образом, можно персонализировать приложение [36]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) разработало руководство для регистрации цифровых терапевтических средств как добросовестных, возмещаемых страховкой, медицинских технологий. Приложение для лечения наркозависимых субъектов явилось первым цифровым терапевтическим приложением, выпущенным на медицинский рынок США в 2017 г. [37].

#### **Персонализированные вмешательства, связанные с фертильностью и бесплодием.**

Стратегии и подходы персонализированной медицины могут быть применены и к лечению бесплодия. Например, было предложено использовать данные о пациентах, посещающих клиники репродуктивной медицины для анализа моделей индивидуальных профилей пациентов, которые могут пролить свет на различия в показателях фертильности, причин бесплодия, реакций на вмешательства, направленные на повышение фертильности, включая экстракорпоральное оплодотворение [38]. В контексте использования цифровой медицины были выдвинуты предложения по разработке приложений для смартфонов, которые могли бы предоставлять персонализированный обучающий контент для контроля за зачатием и течением беременности [39]. Также были выявлены генетические варианты, которые влияют на фертильность,

и могут использоваться для подтверждения диагноза бесплодия или индивидуальных планов вмешательства [40, 41].

В дополнение к этим более традиционным подходам к персонализированным вмешательствам существует ряд новых стратегий повышения фертильности у женщин, которые выходят за рамки традиционных способов стимуляции яичников [42]. Например, теперь можно обеспечить криоконсервацию ооцитов и яичников, а затем имплантировать их позже с целью наступления желаемой беременности [43]. Такая процедура, базирующаяся на манипуляциях с аутологичными клетками и учитываяющая то, что сроки наступления беременности устанавливает сама пациентка, является в высшей степени персонализированной. Однако эта процедура будет работать только в том случае, если сохранившиеся ткани будут жизнеспособными и не поврежденными, хотя в теории генетические дефекты в этих тканях могут быть исправлены с использованием методов редактирования генов [44]. Более футуристическим и противоречивым персонализированным вмешательством в фертильность выглядит концепция «гаметогенез *in vitro*», согласно которой можно использовать технологии перепрограммирования клеток для генерации сперматозоидов и яйцеклеток из других клеток человека, подвергшихся методикам редактирования для генерации гамет *de novo* [45].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Индивидуализация медицинской практики в определенных случаях, вероятно, неизбежна. Доступность современных биомедицинских технологий, таких как секвенирование ДНК, протеомика, метаболомика, тераностика, появление устройств беспроводного мониторинга, позволяет осуществлять «персонализированный» подход к ранней, субклинической диагностике, индивидуализации лечения с целью получения максимальной эффективности и минимальной токсичности терапии, предупреждения рецидива заболевания и его профилактики. Будущие задачи заключаются не только в поиске новых способов разносторонней характеристики пациента, но и в персонализации терапии, создании индивидуальных лекарственных схем и схем профилактики заболеваний.

Действующий в настоящее время порядок тестирования новых лекарственных препаратов на животных моделях уходит в прошлое. Вероятно, новый вектор развития направлен на использование более релевантных моделей на базе культур клеток человека. Подобный подход позволит не только изучать фармакодинамику препаратов в условиях естественных

клеточных процессов *in vitro*, но и осуществлять персонализированный подбор лекарственной терапии с учетом характера заболевания и коморбидного фона пациента. Клеточные культуры гепатоцитов человека, кардиомиоцитоподобных клеток и т.п., позволяют изучать метаболизм лекарственных препаратов *in vitro*, а также другие аспекты фармакодинамики. Персонализированные модели позволяют реализовать индивидуальный подход к выбору пре-

паратов. Технология клеточных аватаров позволит прогнозировать развитие заболеваний и, возможно, продолжительность жизни.

Персонализированный подход в репродуктологии, опирающийся на генетические исследования, позволяет ликвидировать ряд наследственных, орфанных заболеваний в XXI веке, как работы в области иммунологии и разработка вакцин позволили ликвидировать черную оспу в веке XX.

#### Список источников

1. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 2015 Apr 30;520(7549):609–611. <https://doi.org/10.1038/520609a>
2. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med*. 2011 Mar;8(2):161–173. <https://doi.org/10.2217/pme.11.7>
3. Duan N, Kravitz RL, Schmid CH. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol*. 2013 Aug;66(8 Suppl):S21–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.04.006>
4. Scuffham PA, Nikles J, Mitchell GK, Yelland MJ, Vine N, Poulos CJ, et al. Using N-of-1 trials to improve patient management and save costs. *J Gen Intern Med*. 2010 Sep;25(9):906–913. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1352-7>
5. Daza EJ. Causal Analysis of Self-tracked Time Series Data Using a Counterfactual Framework for N-of-1 Trials. *Methods Inf Med*. 2018 Feb;57(1):e10–e21. <https://doi.org/10.3414/ME16-02-0044>
6. Swan M. The Quantified Self: Fundamental Disruption in Big Data Science and Biological Discovery. *Big Data*. 2013 Jun;1(2):85–99. <https://doi.org/10.1089/big.2012.0002>
7. Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature*. 2015 Oct 15;526(7573):361–70. <https://doi.org/10.1038/nature15819>
8. Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 May;12(5):358–369. <https://doi.org/10.1038/nrd3979>
9. Chen Y, Elnee Argentinis JD, Weber G. IBM Watson: How cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38(4):688–701. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.12.001>
10. Klasnja P, Hekler EB, Shiffman S, Boruvka A, Almirall D, Tewari A, et al. Microrandomized trials: An experimental design for developing just-in-time adaptive interventions. *Health Psychol*. 2015 Dec;34S:1220–1228. <https://doi.org/10.1037/hea0000305>
11. Laber EB, Lizotte DJ, Qian M, Pelham WE, Murphy SA. Dynamic treatment regimes: technical challenges and applications. *Electron J Stat*. 2014;8(1):1225–1272. <https://doi.org/10.1214/14-ejs920>
12. Chakraborty B, Murphy SA. Dynamic Treatment Regimes. *Annu Rev Stat Appl*. 2014;1:447–464. <https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-022513-115553>
13. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
14. Beltrao-Braga PCB, Pignatari GC, Russo FB, Fernandes IR, Muotri AR. In-a-dish: induced pluripotent stem cells as a novel model for human diseases. *Cytometry A*. 2013 Jan;83(1):11–17. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22231>
15. Sayed N, Liu C, Wu JC. Translation of Human-Induced Pluripotent Stem Cells: From Clinical Trial in a Dish to Precision Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 10;67(18):2161–2176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.083>
16. Wu J, Izpisua Belmonte JC. Stem Cells: A Renaissance in Human Biology Research. *Cell*. 2016 Jun 16;165(7):1572–1585. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.043>
17. Uppada V, Gokara M, Rasineni GK. Diagnosis and therapy with CRISPR advanced CRISPR based tools for point of care diagnostics and early therapies. *Gene*. 2018 May 20;656:22–29. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.02.066>
18. Ho BX, Pek NMQ, Soh BS. Disease Modeling Using 3D Organoids Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 21;19(4):936. <https://doi.org/10.3390/ijms19040936>
19. Abolkhеyr Es H, Montazeri L, Aref AR, Vosough M, Baharvand H. Personalized Cancer Medicine: An Organoid Approach. *Trends Biotechnol*. 2018 Apr;36(4):358–371. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.12.005>
20. Crystal AS, Shaw AT, Sequist LV, Friboulet L, Niederst MJ, Lockerman EL, et al. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer. *Science*. 2014 Dec 19;346(6216):1480–1486. <https://doi.org/10.1126/science.1254721>
21. Jonas O, Landry HM, Fuller JE, Santini JT, Baselga J, Tepper RI, et al. An implantable microdevice to perform high-throughput *in vivo* drug sensitivity testing in tumors. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 22;7(284):284ra57. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010564>

22. Klinghoffer RA, Bahrami SB, Hatton BA, Frazier JP, Moreno-Gonzalez A, Strand AD, et al. A technology platform to assess multiple cancer agents simultaneously within a patient's tumor. *Sci Transl Med.* 2015 Apr 22;7(284):284ra58. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa7489>

23. Robinton DA, Daley GQ. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature.* 2012 Jan 18;481(7381):295–305. <https://doi.org/10.1038/nature10761>

24. Appelboom G, Camacho E, Abraham ME, Bruce SS, Dumont EL, Zacharia BE, et al. Smart wearable body sensors for patient self-assessment and monitoring. *Arch Public Health.* 2014;72(1):28. <https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-28>

25. Swan M. The Quantified Self: Fundamental Disruption in Big Data Science and Biological Discovery. *Big Data.* 2013 Jun;1(2):85–99. <https://doi.org/10.1089/big.2012.0002>

26. Schork NJ, Nazor K. Integrated Genomic Medicine: A Paradigm for Rare Diseases and Beyond. *Adv Genet.* 2017;97:81–113. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2017.06.001>

27. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med.* 2011 Mar;13(3):255–262. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182088158>

28. Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, Friedman J, Gonzaga-Jauregui C, Newsham I, et al. Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci Transl Med.* 2011 Jun 15;3(87):87re3. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002243>

29. O'Rawe JA, Fang H, Rynearson S, Robison R, Kiruluta ES, Higgins G, et al. Integrating precision medicine in the study and clinical treatment of a severely mentally ill person. *PeerJ.* 2013;1:e177. <https://doi.org/10.7717/peerj.177>

30. Wartman LD. A case of me: clinical cancer sequencing and the future of precision medicine. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2015 Oct;1(1):a000349. <https://doi.org/10.1101/mcs.a000349>

31. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam HYK, Chen R, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell.* 2012 Mar 16;148(6):1293–1307. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.009>

32. Forsdyke DR. Summertime dosage-dependent hypersensitivity to an angiotensin II receptor blocker. *BMC Res Notes.* 2015 Jun 9;8:227. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1215-8>

33. Schork NJ. Genetic parts to a preventive medicine whole. *Genome Med.* 2013;5(6):54. <https://doi.org/10.1186/gm458>

34. Patel CJ, Sivadas A, Tabassum R, Preeprem T, Zhao J, Arafat D, et al. Whole genome sequencing in support of wellness and health maintenance. *Genome Med.* 2013;5(6):58. <https://doi.org/10.1186/gm462>

35. Sverdlov O, van Dam J, Hannesdottir K, Thornton-Wells T. Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Jul;104(1):72–80. <https://doi.org/10.1002/cpt.1036>

36. Kaner EF, Beyer FR, Garnett C, Crane D, Brown J, Muirhead C, et al. Personalised digital interventions for reducing hazardous and harmful alcohol consumption in community-dwelling populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 25;9:CD011479. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011479.pub2>

37. Iacoviello BM, Steinerman JR, Klein DB, Silver TL, Berger AG, Luo SX, et al. Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2017 Apr 25;5(4):e56. <https://doi.org/10.2196/mhealth.7226>

38. Jungheim ES, Carson KR. Leveraging real-world data to move toward more personalized fertility treatment. *Fertil Steril.* 2018 Apr;109(4):608–609. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.036>

39. Van Dijk MR, Koster MPH, Willemsen SP, Huijgen NA, Laven JSE, Steegers-Theunissen RPM. Healthy preconception nutrition and lifestyle using personalized mobile health coaching is associated with enhanced pregnancy chance. *Reprod Biomed Online.* 2017 Oct;35(4):453–460. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.014>

40. Yurttas Beim P, Parfitt DE, Tan L, Sugarman EA, Hu-Seliger T, Clementi C, et al. At the dawn of personalized reproductive medicine: opportunities and challenges with incorporating multigene panel testing into fertility care. *J Assist Reprod Genet.* 2017 Dec;34(12):1573–1576. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1068-2>

41. DeAngelis AM, Roy-O'Reilly M, Rodriguez A. Genetic alterations affecting cholesterol metabolism and human fertility. *Biol Reprod.* 2014 Nov;91(5):117. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.119883>

42. Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med.* 2015 Mar;33(2):77–82. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546424>

43. Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet.* 2008 Jul;25(7):287–296. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9236-z>

44. Geel TM, Ruiters MHJ, Cool RH, Halby L, Voshart DC, Andrade Ruiz L, et al. The past and presence of gene targeting: from chemicals and DNA via proteins to RNA. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018 Jun 5;373(1748):20170077. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0077>

45. Nagamatsu G, Hayashi K. Stem cells, in vitro gametogenesis and male fertility. *Reproduction.* 2017 Dec;154(6):F79–F91. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0510>

### References

1. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 2015 Apr 30;520(7549):609–611. <https://doi.org/10.1038/520609a>
2. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med*. 2011 Mar;8(2):161–173. <https://doi.org/10.2217/pme.11.7>
3. Duan N, Kravitz RL, Schmid CH. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol*. 2013 Aug;66(8 Suppl):S21–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.04.006>
4. Scuffham PA, Nikles J, Mitchell GK, Yelland MJ, Vine N, Poulos CJ, et al. Using N-of-1 trials to improve patient management and save costs. *J Gen Intern Med*. 2010 Sep;25(9):906–913. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1352-7>
5. Daza EJ. Causal Analysis of Self-tracked Time Series Data Using a Counterfactual Framework for N-of-1 Trials. *Methods Inf Med*. 2018 Feb;57(1):e10–e21. <https://doi.org/10.3414/ME16-02-0044>
6. Swan M. The Quantified Self: Fundamental Disruption in Big Data Science and Biological Discovery. *Big Data*. 2013 Jun;1(2):85–99. <https://doi.org/10.1089/big.2012.0002>
7. Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature*. 2015 Oct 15;526(7573):361–70. <https://doi.org/10.1038/nature15819>
8. Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 May;12(5):358–369. <https://doi.org/10.1038/nrd3979>
9. Chen Y, Elenee Argentinis JD, Weber G. IBM Watson: How cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38(4):688–701. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.12.001>
10. Klasnja P, Hekler EB, Shiffman S, Boruvka A, Almirall D, Tewari A, et al. Microrandomized trials: An experimental design for developing just-in-time adaptive interventions. *Health Psychol*. 2015 Dec;34S:1220–1228. <https://doi.org/10.1037/hea0000305>
11. Laber EB, Lizotte DJ, Qian M, Pelham WE, Murphy SA. Dynamic treatment regimes: technical challenges and applications. *Electron J Stat*. 2014;8(1):1225–1272. <https://doi.org/10.1214/14-ejs920>
12. Chakraborty B, Murphy SA. Dynamic Treatment Regimes. *Annu Rev Stat Appl*. 2014;1:447–464. <https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-022513-115553>
13. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
14. Beltrao-Braga PCB, Pignatari GC, Russo FB, Fernandes IR, Muotri AR. In-a-dish: induced pluripotent stem cells as a novel model for human diseases. *Cytometry A*. 2013 Jan;83(1):11–17. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22231>
15. Sayed N, Liu C, Wu JC. Translation of Human-Induced Pluripotent Stem Cells: From Clinical Trial in a Dish to Precision Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 10;67(18):2161–2176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.083>
16. Wu J, Izpisua Belmonte JC. Stem Cells: A Renaissance in Human Biology Research. *Cell*. 2016 Jun 16;165(7):1572–1585. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.043>
17. Uppada V, Gokara M, Rasineni GK. Diagnosis and therapy with CRISPR advanced CRISPR based tools for point of care diagnostics and early therapies. *Gene*. 2018 May 20;656:22–29. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.02.066>
18. Ho BX, Pek NMQ, Soh BS. Disease Modeling Using 3D Organoids Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 21;19(4):936. <https://doi.org/10.3390/ijms19040936>
19. Aboulkheyr Es H, Montazeri L, Aref AR, Vosough M, Baharvand H. Personalized Cancer Medicine: An Organoid Approach. *Trends Biotechnol*. 2018 Apr;36(4):358–371. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.12.005>
20. Crystal AS, Shaw AT, Sequist LV, Friboulet L, Niederst MJ, Lockerman EL, et al. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer. *Science*. 2014 Dec 19;346(6216):1480–1486. <https://doi.org/10.1126/science.1254721>
21. Jonas O, Landry HM, Fuller JE, Santini JT, Baselga J, Tepper RI, et al. An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 22;7(284):284ra57. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010564>
22. Klinghoffer RA, Bahrami SB, Hatton BA, Frazier JP, Moreno-Gonzalez A, Strand AD, et al. A technology platform to assess multiple cancer agents simultaneously within a patient's tumor. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 22;7(284):284ra58. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa7489>
23. Robinton DA, Daley GQ. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature*. 2012 Jan 18;481(7381):295–305. <https://doi.org/10.1038/nature10761>
24. Appelboom G, Camacho E, Abraham ME, Bruce SS, Dumont EL, Zacharia BE, et al. Smart wearable body sensors for patient self-assessment and monitoring. *Arch Public Health*. 2014;72(1):28. <https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-28>
25. Swan M. The Quantified Self: Fundamental Disruption in Big Data Science and Biological Discovery. *Big Data*. 2013 Jun;1(2):85–99. <https://doi.org/10.1089/big.2012.0002>
26. Schork NJ, Nazor K. Integrated Genomic Medicine: A Paradigm for Rare Diseases and Beyond. *Adv Genet*. 2017;97:81–113. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2017.06.001>

27. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med.* 2011 Mar;13(3):255–262. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182088158>

28. Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, Friedman J, Gonzaga-Jauregui C, Newsham I, et al. Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci Transl Med.* 2011 Jun 15;3(87):87re3. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002243>

29. O'Rawe JA, Fang H, Rynearson S, Robison R, Kiruluta ES, Higgins G, et al. Integrating precision medicine in the study and clinical treatment of a severely mentally ill person. *PeerJ.* 2013;1:e177. <https://doi.org/10.7717/peerj.177>

30. Wartman LD. A case of me: clinical cancer sequencing and the future of precision medicine. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2015 Oct;1(1):a000349. <https://doi.org/10.1101/mcs.a000349>

31. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam HYK, Chen R, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell.* 2012 Mar 16;148(6):1293–1307. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.009>

32. Forsdyke DR. Summertime dosage-dependent hypersensitivity to an angiotensin II receptor blocker. *BMC Res Notes.* 2015 Jun 9;8:227. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1215-8>

33. Schork NJ. Genetic parts to a preventive medicine whole. *Genome Med.* 2013;5(6):54. <https://doi.org/10.1186/gm458>

34. Patel CJ, Sivadas A, Tabassum R, Preeprem T, Zhao J, Arafat D, et al. Whole genome sequencing in support of wellness and health maintenance. *Genome Med.* 2013;5(6):58. <https://doi.org/10.1186/gm462>

35. Sverdlov O, van Dam J, Hannesdottir K, Thornton-Wells T. Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Jul;104(1):72–80. <https://doi.org/10.1002/cpt.1036>

36. Kaner EF, Beyer FR, Garnett C, Crane D, Brown J, Muirhead C, et al. Personalised digital interventions for reducing hazardous and harmful alcohol consumption in community-dwelling populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 25;9:CD011479. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011479.pub2>

37. Iacoviello BM, Steinerman JR, Klein DB, Silver TL, Berger AG, Luo SX, et al. Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2017 Apr 25;5(4):e56. <https://doi.org/10.2196/mhealth.7226>

38. Jungheim ES, Carson KR. Leveraging real-world data to move toward more personalized fertility treatment. *Fertil Steril.* 2018 Apr;109(4):608–609. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.036>

39. Van Dijk MR, Koster MPH, Willemsen SP, Huijgen NA, Laven JSE, Steegers-Theunissen RPM. Healthy preconception nutrition and lifestyle using personalized mobile health coaching is associated with enhanced pregnancy chance. *Reprod Biomed Online.* 2017 Oct;35(4):453–460. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.014>

40. Yurttas Beim P, Parfitt DE, Tan L, Sugarman EA, Hu-Seliger T, Clementi C, et al. At the dawn of personalized reproductive medicine: opportunities and challenges with incorporating multigene panel testing into fertility care. *J Assist Reprod Genet.* 2017 Dec;34(12):1573–1576. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1068-2>

41. DeAngelis AM, Roy-O'Reilly M, Rodriguez A. Genetic alterations affecting cholesterol metabolism and human fertility. *Biol Reprod.* 2014 Nov;91(5):117. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.119883>

42. Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med.* 2015 Mar;33(2):77–82. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546424>

43. Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet.* 2008 Jul;25(7):287–296. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9236-z>

44. Geel TM, Ruiters MHJ, Cool RH, Halby L, Voshart DC, Andrade Ruiz L, et al. The past and presence of gene targeting: from chemicals and DNA via proteins to RNA. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018 Jun 5;373(1748):20170077. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0077>

45. Nagamatsu G, Hayashi K. Stem cells, in vitro gametogenesis and male fertility. *Reproduction.* 2017 Dec;154(6):F79–F91. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0510>

#### Информация об авторах:

Долгополов Игорь Станиславович – д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России г. Тверь, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Рыков Максим Юрьевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, советник при ректорате по научной работе, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация; научный сотрудник, ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, ResearcherID: R-9768-2016, Scopus Authors ID: 57190262153

#### Information about authors:

Igor S. Dolgopolov – Dr. Sci. (Med.), head of the department of pediatrics, pediatric faculty, head of the pediatric medical center, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Maksim Yu. Rykov – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the department of Oncology of the Faculty of Additional Professional Education, Advisor to the Rector for Scientific Work, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation; researcher, N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, ResearcherID: R-9768-2016, Scopus Authors ID: 57190262153

**Вклад авторов:**

Долгополов И. С. – разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи;

Рыков М. Ю. – написание текста, анализ научной работы, выполнение критического пересмотра с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы принимали участие в обсуждении и редактировании работы.

Все авторы одобрили окончательный вариант публикации.

**Authors contribution:**

Dolgopolov I. S. – development of the concept of the research, statistical processing, drafting of the manuscript;

Rykov M. Yu. – text writing, analysis of research, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

All authors participated in the discussion and editing of the work.

All authors approved the final version of the publication.



## ОБЗОР

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-10>

# ПРИМЕНЕНИЕ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА КТ И МР-ИЗОБРАЖЕНИЙ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА И ЕГО ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М. Ю. Шантаревич<sup>1✉</sup>, Г. Г. Кармазановский<sup>1,2</sup>

1. НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского, г. Москва, Российская Федерация

2. РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация

✉ shantarevichm@list.ru

## Резюме

В последние годы все больше зарубежных публикаций посвящено применению текстурного анализа или радиомики при решении тех или иных диагностических задач, в том числе при диагностике гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Данный метод обработки медицинских изображений позволяет осуществлять комплексную оценку структуры новообразований путем извлечения большого числа количественных признаков из медицинских изображений.

**Цель исследования:** определить роль текстурного анализа КТ и МР-изображений в дифференциальной диагностике и определении степени дифференцировки ГЦР на основании обзора и анализа результатов публикаций.

Осуществлен поиск научных публикаций в информационно-аналитической системе PubMed за 2015–2021 гг. по ключевым словам: «НСС» (ГЦР), «texture analysis» (текстурный анализ), «radiomics» (радиомика), «СТ» (КТ), MRI «МРТ», «grade» (степень гистологической дифференцировки), «differential diagnosis» (дифференциальная диагностика), в результате которого после исключения обзоров публикаций и изучения полного текста статей для анализа была отобрана 21 статья. Несмотря на растущее количество публикаций, посвященных успешному применению текстурного анализа КТ и МР-изображений, в том числе при неинвазивной оценке степени гистологической дифференцировки ГЦР и при дифференциальной диагностике ГЦР с гиперваскулярными новообразованиями, метастазами, регенераторными и диспластическими узлами, на данный момент применение подобного типа анализа в рутинной практике ограничено ввиду отсутствия стандартизованных методик выполнения текстурного анализа, что обуславливает низкую воспроизводимость полученных результатов. На воспроизводимость получаемых текстурных показателей влияют параметры получения изображений, а также методы предварительной обработки изображений и сегментации. Кроме того, представленные исследования были выполнены с применением различных МР-последовательностей и фаз контрастного усиления, а также различного программного обеспечения, что затрудняет сравнение полученных данных между собой.

Таким образом, применение текстурного анализа, безусловно, демонстрирует перспективные возможности и требует дальнейшего изучения для систематизации и стандартизации полученных данных с целью разработки оптимальной диагностической модели для широко клинического применения.

## Ключевые слова:

гепатоцеллюлярный рак, текстурный анализ, радиомика, МРТ, КТ, степень гистологической дифференцировки, дифференциальная диагностика

## Для корреспонденции:

Шантаревич Мария Юрьевна – аспирант ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

E-mail: shantarevichm@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>

SPIN: 5652-5053, AuthorID: 1089185

Scopus Author ID: 57206847669

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Для цитирования:

Шантаревич М. Ю., Кармазановский Г. Г. Применение текстурного анализа КТ и МР-изображений для определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака и его дифференциальной диагностики: обзор литературы. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 129–144.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-10>

Статья поступила в редакцию 25.01.2022; одобрена после рецензирования 28.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Шантаревич М. Ю., Кармазановский Г. Г., 2022.

## APPLICATION OF TEXTURE ANALYSIS OF CT AND MR IMAGES TO DETERMINE THE HISTOLOGIC GRADE OF HEPATOCELLULAR CANCER AND IT'S DIFFERENTIAL DIAGNOSIS: A REVIEW

M. Yu. Shantarevich<sup>1</sup>✉, G. G. Karmazanovsky<sup>1,2</sup>

1. A. V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russian Federation

2. N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation

✉ shantarevichm@list.ru

### Abstract

In recent years, more foreign publications are devoted to the use of texture analysis or radiomics in solving certain diagnostic problems, including the diagnosis of hepatocellular cancer (HCC). This method of processing medical images allows for a comprehensive assessment of the structure of neoplasms by extracting a large number of quantitative features from medical images.

**The purpose of the study** was to determine the role of texture analysis of CT and MR images in differential diagnosis and determination of the degree of differentiation of HCC based on a review and analysis of the results of publications.

We searched for scientific publications in the PubMed information and analytical system for 2015–2021. by keywords: "HCC", "texture analysis" (texture analysis), "radiomics", "CT", "MRI", "grade", "differential diagnosis". After excluding reviews of publications and studying the full text of articles, 21 articles were selected for analysis.

Despite the growing number of publications devoted to the successful use of textural analysis of CT and MR images, including non-invasive assessment of the histological grade of HCC and in the differential diagnosis of HCC with hypervascular neoplasms, metastases, regenerative and dysplastic nodes, the use of such type of analysis in routine practice is limited due to the lack of standardized methods for performing texture analysis, which leads to low reproducibility of the results. The parameters of image acquisition and methods of image preprocessing and segmentation affect the reproducibility of the obtained texture features. In addition, the presented studies were performed using different MR sequences and phases of contrast enhancement, as well as different software, which makes it difficult to compare the obtained data.

The use of texture analysis certainly demonstrates promising results and requires further investigation to systematize and standardize the obtained data in order to develop an optimal diagnostic model for wide clinical use.

### Keywords:

hepatocellular carcinoma, texture analysis, radiomics, MRI, CT, histologic grade, differential diagnosis

### For correspondence:

Maria Yu. Shantarevich – PhD student, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russian Federation.

Address: 27 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow 117997, Russian Federation

E-mail: shantarevichm@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>

SPIN: 5652-5053, AuthorID: 1089185

Scopus Author ID: 57206847669

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Shantarevich M. Yu., Karmazanovsky G. G. Application of texture analysis of CT and MR images to determine the histologic grade of hepatocellular cancer and it's differential diagnosis: a review. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 129-144. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-10>

The article was submitted 25.01.2022; approved after reviewing 28.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) составляет около 90 % всех первичных злокачественных новообразований печени. Согласно данным отчета «Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г.» отмечается неуклонный рост распространенности злокачественных новообразований печени. В 2019-м году данный показатель составил 6,2 на 100 000 населения, в 2018–5,9, а в 2011-м он составлял 4,7. Летальность больных в течение года с момента постановки диагноза за 2019 год была 66,5 % [1].

Наиболее информативными методами диагностики ГЦР являются КТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением. Так, по данным обследования 15 713 пациентов, эти методики демонстрируют сопоставимо высокую чувствительность: 73,6 % для КТ и 77,5 % для МРТ ( $p = 0,08$ ) [2]. В дифференциальной диагностике ГЦР КТ и МРТ также показали сопоставимые результаты диагностической точности – 79,9 % и 82,4 % соответственно ( $p = 0,139$ ) [3]. Однако данные показатели достижимы лишь при соблюдении всех условий подготовки пациента, рекомендаций по проведению сканирования, болюсного контрастного усиления. В ряде случаев дифференциальная диагностика ГЦР с другими очаговыми образованиями печени может быть затруднена, что может быть обусловлено небольшим размером образований, не типичным характером накопления контрастного препарата, а также недостаточным опытом врача-рентгенолога в оценке очаговых образований печени.

Согласно данным мета-анализа, выполненного на основе 114 публикаций, низкая степень дифференцировки ГЦР связана с более низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости [4]. Ряд авторов полагают, что ГЦР низкой степени дифференцировки требует более обширных границ резекции и более частого наблюдения в послеоперационном периоде даже при небольших размерах опухоли [5].

Предоперационное определение степени дифференцировки ГЦР может позволить оценить прогноз пациента. Однако выполнение биопсии у пациентов с циррозом печени, на фоне которого в большинстве случаев развивается ГЦР, может быть связано с риском развития кровотечения, а также распространения опухоли по ходу функционирующего канала. Таким образом, неинвазивное предоперационное определение степени дифференцировки опухоли по данным методик визуализации является актуальной задачей.

Ранее были предприняты попытки предоперационного определения степени дифференцировки ГЦР путем оценки накопления контрастного препарата в артериальную и венозную фазы исследования на КТ и оценки измеряемого коэффициента диффузии на МРТ. При КТ данные работы были основаны на изменении характеристик контрастирования при артериализации кровотока в очаге ГЦР, при МРТ – на ограничении диффузии молекул в воду в очаге ГЦР по мере увеличения ядерно-цитоплазматического соотношения при де-дифференцировке опухоли. Nishie A et al. (2013) на примере 66 пациентов продемонстрировали, что накопление контрастного

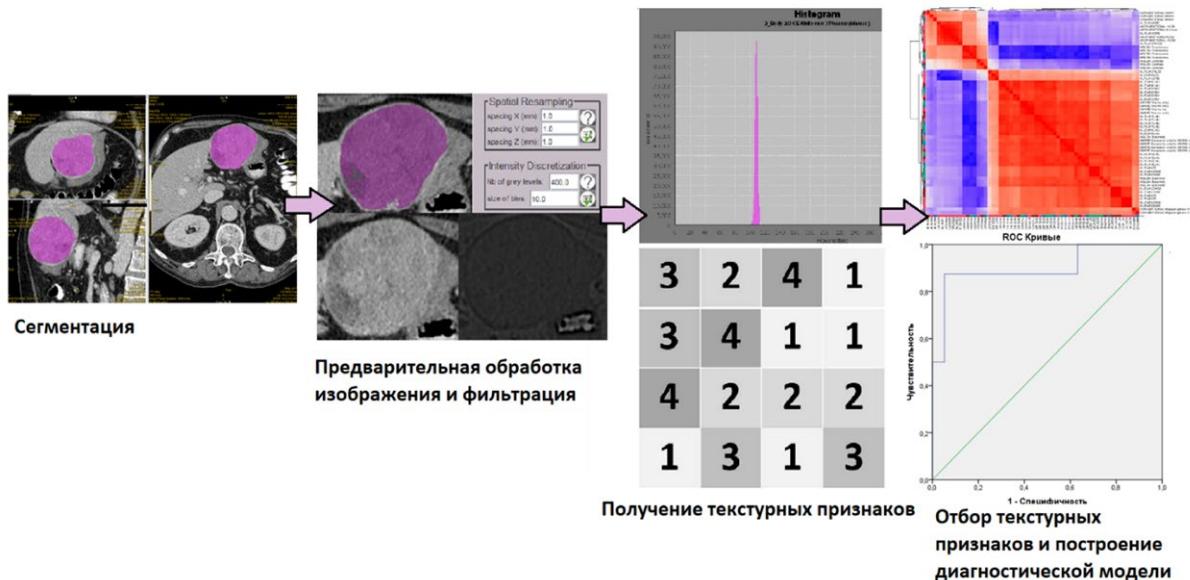


Рис. 1. Этапы выполнения текстурного анализа.

Fig. 1. Stages of texture analysis.

препарата в венозную фазу было значительно ниже у пациентов с низкодифференцированными ГЦР по сравнению с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями ( $p < 0,05$  и  $p < 0,00001$  соответственно) [6]. Согласно результатам исследования, выполненного на базе Центра хирургии им. А. В. Вишневского, не было выявлено статистически значимой корреляционной связи между степенью дифференцировки ГЦР и ИКД ( $r = -0,445$ ,  $p = 0,127$ ) [7].

В последние годы все больше зарубежных публикаций посвящено применению текстурного анализа или радиомики при решении тех или иных диагностических задач, в том числе при диагностике ГЦР. Данный метод обработки медицинских изображений позволяет осуществлять комплексную оценку структуры новообразования путем извлечения большого числа количественных признаков из медицинских изображений.

Текстурный анализ состоит из нескольких этапов, включающих в себя получение изображения, применение различных методов предварительной обработки изображений и сегментации, отбор информативных и воспроизводимых текстурных признаков, построение диагностической модели на основе отобранных текстурных показателей с последующей оценкой ее диагностической эффективности (рис. 1).

Получаемые текстурные признаки принято разделять на несколько групп, включающих в себя показатели размера и формы, такие как объем, площадь, диаметр образования, округлость контуров. Показатели первого порядка, которые получаются путем анализа гистограммы, построенной на основе значений плотности выделенной области интереса, то есть без учета пространственного распределения пикселей или волокон, такие как среднее, медиана, куртозис, коэффициент асимметрии. Показатели второго порядка получаются посредством анализа матрицы изображения, с учетом пространственного распределения пикселей или волокон, например, матрицы совместной встречаемости уровней серого и матрицы протяженности уровней серого. Данные показатели могут высчитываться в различных направлениях. Текстурные показатели более высокого порядка получают в результате применения различных методов фильтрации изображений [8].

**Цель исследования:** определить роль текстурного анализа КТ и МР-изображений в дифференциальной диагностике и определении степени дифференцировки ГЦР на основании обзора и анализа результатов публикаций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлен поиск научных публикаций в информационно-аналитической системе PubMed за 2015–2021 гг. по ключевым словам: «НСС» (ГЦР),

«texture analysis» (текстурный анализ), «radiomics» (радиомика), «СТ» (КТ), MRI «МРТ», «grade» (степень гистологической дифференцировки), «differential diagnosis» (дифференциальная диагностика), в результате которого отобрано резюме 40 статей. После исключения обзоров публикаций и изучения полного текста статей для анализа была отобрана 21 статья, в которых авторы применяли текстурный анализ КТ или МР-изображений для определения степени дифференцировки ГЦР и дифференциальной диагностики ГЦР с другими новообразованиями печени (табл. 1, 2).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Текстурный анализ КТ-изображений при определении степени дифференцировки ГЦР

Несмотря на то, что на сегодняшний день компьютерная томография является более быстрой и доступной методикой диагностики ГЦР, количество публикаций, посвященных применению текстурного анализа КТ изображений в определении степени дифференцировки ГЦР ограничено. При этом, исходя из опубликованных данных, нет единого мнения, какая из фаз сканирования является более информативной для проведения текстурного анализа.

Jiseon Oh et al. (2019) при текстурном анализе компьютерных томограмм с внутривенным болясным контрастированием в артериальную фазу с применением фильтра Лапласа–Гаусса выявили текстурные признаки, такие как среднее положительных пикселей и стандартное отклонение. Данные признаки позволили прогнозировать степень дифференцировки ГЦР ( $p < 0,05$ ). В своей работе авторы использовали двухмерную сегментацию на уровне максимального поперечного сечения образования и анализировали значения плотности в диапазоне от 0 до 300 HU, исключая, таким образом, жир, газ и кальцинаты. Данный подход, с одной стороны, позволяет исключить влияние прилежащей жировой клетчатки на полученные текстурные показатели, с другой – оценка содержания внутриопухолевого жира в ГЦР снижается по мере де-дифференцировки опухоли, что может являться ценным диагностическим признаком. Авторы связывают информативность текстурных показателей, полученных в артериальную фазу, с артериализацией кровотока и активацией неоангиогенеза по мере де-дифференцировки ГЦР. Также следует отметить, что в данной работе использовали изображения, полученные на одном компьютерном томографе с применением одинаковых параметров сканирования. Авторы не вычисляли текстурные показатели второго порядка и не оценивали чувствительность и специфичность полученной диагностической модели [9].

Bing Mao et al. (2020) в своем исследовании использовали КТ-изображения 297 пациентов, выполненных на 4-х различных компьютерных томографах с одинаковыми параметрами сканирования, в частности с толщиной среза 2 мм. В отличие от предыдущей работы, авторы использовали трехмерную сегментацию, а также задавали фиксированный размер вокселя  $1 \times 1 \times 1 \text{ мм}^3$  и применили дискретизацию уровня серого с фиксированной шириной ячейки 25. Также были использованы 17 различных фильтров, включая экспоненциальный, градиентный и вейвлет фильтры. В результате наибольшую диагностическую эффективность в тестируемой группе продемонстрировала диагностическая модель, построенная с применением 50 отобранных текстурных показателей, полученных как в артериальную, так и в венозную фазы сканирования AUC 0,758 (95 % ДИ, 0,6296–0,8863), по сравнению с моделями, построенными только на основе показателей, полученных в артериальную AUC 0,719 (95 % ДИ, 0,5900–0,8472) или в венозную фазы 0,6128 (95 % ДИ, 0,4522–0,7734,  $p > 0,0125$ ). Таким образом, по данным авторов, для выполнения текстурного анализа целесообразно использовать и артериальную, и венозные фазы сканирования [10].

Напротив, Wen Chen et al. (2021) выполнили текстурный анализ КТ-изображений только в венозную фазу. По мнению авторов, венозная фаза является оптимальной для проведения текстурного анализа, позволяя за счет «вымывания» точно выделить границы опухоли при сегментации. Полученная диагностическая модель продемонстрировала высокую эффективность при определении степени дифференцировки ГЦР как в тренировочной группе (AUC – 0,904, чувствительность – 82,5 специфичность – 92,7 %), так и в тестируемой группе AUC – 0,937, чувствительность – 88,0 %, специфичность – 95,8 %). Авторы связывают более высокие значения площади под кривой, по сравнению с данными Bing Mao et al (2020), с применением более тонких срезов КТ-изображений для выполнения текстурного анализа [11].

### Текстурный анализ МР-изображений в определении степени дифференцировки ГЦР

Ряд авторов склоняются к мнению, что в силу большего тканевого разрешения МРТ, данная методика может быть более информативна для выполнения текстурного анализа. Однако при этом, помимо выбора фазы сканирования, встает также вопрос об оптимальных МР-последовательностях.

Wu M. et al. (2018) предложили диагностическую модель на основе 20 текстурных признаков – предикторов дифференцировки, полученных по данным МР-изображений в T1 и T2 с жироподавлением, AUC

0,742. В своей работе авторы использовали трехмерную сегментацию и применяли вейвлет фильтрацию [12].

Единичные публикации были выполнены на основе SWI-изображений. Geng Z. et al (2020) выявили 11 текстурных показателей-предикторов низкой степени дифференцировки ГЦР, AUC 0,800 [13]. Согласно данным авторам, SWI-изображения позволяют выявлять изменения васкуляризации в очаге ГЦР и наличие кровоизлияний, которые были связаны с инвазией и метастазированием, т.е. с неблагоприятным прогнозом [14; 15].

Применение постконтрастных МР-изображений позволило получить более информативные текстурные показатели. Zhou W. et al. (2017) первыми продемонстрировали результаты применения текстурного анализа МР-изображений, выполнив двухмерную сегментацию и текстурный анализ нативных T1 и постконтрастных МР-изображений с гепатоспецифическим контрастным препаратом (ГСКП) у 46 пациентов и выявили в артериальную фазу предикторы степени дифференцировки ГЦР: показатель первого порядка – среднее значение интенсивности пикселей – и показатель второго порядка – gray-level run-length nonuniformity (GLN), измененный в 4-х направлениях, AUC 0,918, 0,846, 0,836, 0,827 и 0,838, соответственно. Среднее значение интенсивности было значительно выше среди высокодифференцированных ГЦР. Авторы связывают это с наличием центральных зон некроза в низкодифференцированных очагах ГЦР. Значения GLN, характеризующего неоднородность образования, были выше в низкодифференцированных образованиях. Кроме того, в данном исследовании было показано, что нормализация интенсивности МР-изображений в большей степени влияла на среднее значение интенсивности пикселей и в меньшей степени на GLN, что позволяет предположить – текстурные показатели второго порядка менее чувствительны к артефактам и неоднородности магнитного поля. Ограничениями данного исследования являлось небольшое количество пациентов и отсутствие валидации полученных данных [16].

Feng M. et al. (2020) выполнили текстурный анализ T2-ВИ и T1-ВИ с ГСКП в артериальную, транзиторную и гепатобилиарную фазы. На основании текстурных признаков, выявленных в артериальную и транзиторную фазы и T2-ВИ, авторы получили диагностическую модель, позволяющую дифференцировать низко- и высокодифференцированные ГЦР (AUC 0,812), низко- и умеренно дифференцированные ГЦР (AUC 0,879), умеренно- и высокодифференцированные ГЦР (AUC 0,808). Среди ограничений своей работы авторы указывают применение двухмерной сегментации [17].

Yang X. et al. (2021) использовали трехмерную сегментацию T2-ВИ и постконтрастных T1-ВИ в натив-

Кол- чество пай- ентов / Patient's number	Фазы контрастного утилизации / Contrast enhancement phases	Сбор данных / Data collection	Сегментация / Segmentation	Предварительная обработка изображений / Image Preprocessing	Программное обеспечение / Software	Текстурные параметры / Texture signs	Фильтры / Filters	Результаты / Results
Определение степени дифференцированности / Grade determination								
Jiseon Oh et al. (2019)	Артериальная и венозная фазы / Arterial and Venous Phase	1 компьютерный томограф, сканирования / 1 CT scanner, the same scanning parameters	Вручную, 2D / Manually, 2D	ROI: 0 - 300 HU	TexRAD	1-ого порядка и более высокого порядка / 1st order and higher order	Фильтр Лапласа-Гаусса / Laplace-Gauss Filter	SD и MPP в арт. фазе – независимые предикторы дифференциации / SD and MPP in art. phase are independent predictors of differentiation
Bing Mao et al. (2020)	Артериальная и венозная фазы / Arterial and Venous Phase	4 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования / 4 CT scanners, the same scanning parameters	Полупрограммическая, 3D / Semi-automatic, 3D	Размер ячеек: 1 mm <sup>3</sup> Размер ячейки: 25 / Voxel Cell size: 25	PyRadiomics	1,2-ого и более высокого порядка / 1,2 th and higher order	17 различных фильтров / 17 different filters	AUC 0,758 в диагностике высок- и низкодифференцированного ГПР / AUC 0,758 in the diagnosis of high- and low-differentiated HCC
Wen Chen et al. (2021)	Венозная фаза / Venous phase	2 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования / 2 CT scanners, the same scanning parameters	Вручную, 3D / Manually, 3D	-	Artificial intelligence Kit	1,2-ого и более высокого порядка / 1,2 th and higher order	-	AUC 0,937 в диагностике высок- и низкодифференцированного ГПР / AUC 0,937 in the diagnosis of high- and low-differentiated HCC
Дифференциальная диагностика / Differential diagnosis								
Raman S. P. et al. (2015)	Артериальная / Arterial phase	3 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования / 3 CT scanners, the same scanning parameters	От 5 до 10 срезов для каждого образца, 2D / From 5 to 10 slices for each specimen, 2D	Значения плотности выше -50 HU -50 HU -50 HU	TexRAD	1,2-ого и более высокого порядка / 1,2 th and higher order	Фильтр Лапласа-Гаусса / Laplace-Gauss Filter	Диагностическая точность модели 91,2 % для ГЛА, 94,4 % для ФНГ, и 98,6 % для ГПР / The diagnostic accuracy of the model is 91,2% for HCC, 94,4% for FNH, and 98,6% for HCC
Pei Nie et al. (2020)	Артериальная, венозная, отсроченная / Arterial and Venous Phase	2 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования / 2 CT scanners, the same scanning parameters	Вручную, 2D / Manually, 2D	-	RadCloud platform	1,2-ого и более высокого порядка / 1,2 th and higher order	Вейвлет фильтры / Wavelet filters	AUC 0,865 в диагностике панкреатического ГПР и ФНГ на фоне нормальной паренхими / AUC 0,865 in the differential diagnosis of HCC and FNH against the background of normal parenchyma
Pei Nie et al. (2020)	Артериальная, венозная, отсроченная / Arterial and Venous Phase	2 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования / 2 CT scanners, the same scanning parameters	Вручную, 3D / Manually, 3D	-	Analysis Kit, version 1.0.3, GE Healthcare	1 порядка и более высокого порядка / 1st order and higher order	Вейвлет фильтры / Wavelet filters	AUC 0,94 в дифференциальной диагностике ГПР и ГЛА на фоне нормальной паренхими / AUC 0,94 in the differential diagnosis of HCC and HGA against the background of normal parenchyma
S. Song et al. (2020)	Артериальная / Arterial phase	2 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования / 2 CT scanners, the same scanning parameters	Вручную, 2D / Manually, 2D	-	Omni-kinetic	1,2-ого и более высокого порядка / 1,2 th and higher order	Вейвлет фильтры / Wavelet filters	AUC 0,927, в дифференциальной диагностике злокачественных ГПР и метастазов / AUC 0,927 in the differential diagnosis of HCC with FNH and metastases
Liang W. et al. (2020)	Артериальная / Arterial phase	2 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования / 2 CT scanners, since thickness 2,5 mm	Вручную, 2D / Manually, 2D	Фиксированный размер ячейки / Fixed voxel size	MATLAB	1,2-ого и более высокого порядка / 1,2 th and higher order	Вейвлет фильтры / Wavelet filters	AUC 0,879 в диагностике дистастическихузлов и раннего ГПР / AUC 0,879 in the differential diagnosis of HCC with FNH and early HCC
Mokrane et al. (2020)	Нативная, артериальная, венозная / Native, arterial, venous	КТ изображения из 27 различных центров / CT images from 27 different centers	Вручную, 2D на уровне наибольшего поперечного сечения и 3D / Manually, 2D at the level of the largest cross-section and 3D	-	WEASIS	1,2-ого и более высокого порядка / 1,2 th and higher order	Вейвлет фильтры / Wavelet filters	Текстурный показатель Delta V-A, DWI1_LL, Variance-2D AUC 0,66 в дифференциальной диагностике дистастическихузлов и раннего ГПР / Texture index Delta A, DWI1_LL, Variance-2D AUC 0,66 in differential diagnosis of dysplastic nodules and early HCC
Liux. et al. (2021)	Нативная, артериальная, венозная / Native, arterial, venous	3 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования / 3 CT scanners, the same scanning parameters	Вручную, 2D / Manually, 2D	-	PyRadiomics	1,2-ого порядка / 1,2 th and higher order	-	В дифференциальной диагностике ГПР с ГЛА и ХЛР наибольшее информативные показатели, получены в отсроченную фазу AUC 0,66, дифференциальная диагностика ГПР с ГАР и ХЛР наибольшее информативные показатели получены в панкреатическую фазу AUC 0,83, и центральную фазу AUC 0,64. В дифференциальной диагностике ГПР с ГАР и ХЛР наибольшее информативные показатели получены в отсроченную фазу AUC 0,66, дифференциальная диагностика ГПР с ГАР и ХЛР наибольшее информативные показатели получены в панкреатическую фазу AUC 0,83, и центральную фазу AUC 0,64. In the differential diagnosis of HCC with HCC and CCC, the most informative indicators were obtained in the delayed phase of AUC 0,64, in the differential diagnosis of HCC with HCC and CCC, the most informative indicators were obtained in the native AUC 0,81 and venous phases AUC 0,71

Таблица 1. Текстурный анализ в КТ-изображениях  
Table 1. Texture analysis of CT images

ную, артериальную, венозную и отсроченную фазы и выявили в артериальную фазу единственный текстурный показатель GLZLM\_LZHGE (gray-level zone length matrix) для определения низкодифференцированного ГЦР (AUC в тренировочной подгруппе – 0,623, в тестируемой подгруппе – 0,576). Полученные невысокие значения площади под кривой по сравнению с предыдущими публикациями могли быть обусловлены различными параметрами сканирования. Кроме того, в данной работе авторы не применяли какие-либо методы предварительной обработки изображений [18].

#### Текстурный анализ КТ и МР-изображений при дифференциальной диагностике ГЦР

Помимо определения степени дифференцировки, применение текстурного анализа продемонстрировало результаты и в дифференциальной диагностике ГЦР, в частности в дифференциальной диагностике раннего ГЦР с регенераторными и диспластическими узлами.

В ходе многоцентрового исследования при текстурном анализе данных КТ-изображений 178 пациентов с циррозом печени Mokrane et al. (2020) в артериальную и венозную фазы выявили признак DeltaV-A\_DWT1\_LL\_Variance-2D, полученный с применением вейвлет фильтрации, позволяющий дифференцировать диспластические узлы и ранний ГЦР, AUC в тренировочной и тестируемой группах 0,70 (95 % ДИ 0,61–0,80) и 0,66 (95 % ДИ 0,64–0,84), соответственно. Данный текстурный признак отражает различия в значениях матрицы совместной встречаемости уровней серого, измеренных в артериальную и венозную фазу, что косвенно отражает процесс «вымывания» контрастного препарата, который оценивается рентгенологами в рутинной практике. Стоит отметить, что КТ-исследования были выполнены в 27 различных центрах с различными параметрами сканирования. При этом процесс сегментации не влиял на полученные результаты, и данный признак позволял дифференцировать диспластические узлы и ранний ГЦР как при 2D, так и при 3D сегментации [19].

Применительно к данной диагностической задаче текстурный анализ МР-изображений также продемонстрировал перспективные результаты. Zhong X. et al. (2020) выполнили текстурный анализ T2-ВИ с жироподавлением 46 очагов ГЦР размером менее 3 см и 27 диспластических узлов. Специфичность полученной диагностической модели, построенной на основе выявленных текстурных признаков (92,6 %), значительно превосходила результаты совокупной визуальной оценки постконтрастных МР-изображений с ГСКП и ДВИ, при этом, чувствительность значимо не различалась (97,8 % против 95,6 %,  $p = 0,559$ ) [20].

Позже Zhong X. et al. (2021) выполнили текстурный анализ T2-ВИ с жироподавлением, T1-ВИ и карт ИКД 150 пациентов с циррозом печени и отобрали

в диагностическую модель 8 текстурных показателей, позволяющих дифференцировать ГЦР с регенераторными и диспластическими узлами (AUC 0,917). Отобранные текстурные показатели включали в себя 7 показателей второго порядка и один показатель, полученный с применением вейвлет фильтрации. В общей сложности было выявлено 2 текстурных показателя по данным T1-ВИ, 5 – на T2-ВИ и 1 – на картах ИКД. По сравнению с применением шкалы LI-RADS v2018 полученная диагностическая модель продемонстрировала аналогичную чувствительность (93,8 %) и более высокую специфичность (86,4 % против 81,8 %) [21].

Довольно большое количество публикаций посвящено дифференциальной диагностике ГЦР с такими доброкачественными гиперваскулярными образованиями, как гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА), фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ), гемангиома. Цена ошибки при неправильной интерпретации гиперваскулярных образований начинающим специалистом может оказаться слишком велика. Хотя для опытного рентгенолога с многолетней практикой описания исследований органов брюшной полости решение данной задачи может не представлять особых трудностей. В ряде публикаций применение текстурного анализа демонстрирует явные преимущества по сравнению с визуальной оценкой диагностических изображений.

Raman S. P. et al. (2015) выполнили текстурный анализ КТ-изображений 17 пациентов с ФНГ, 19 – ГЦА и 25 – с ГЦР. Диагностическая точность модели, полученной на основании выявленных текстурных показателей, продемонстрировала чувствительность и специфичность 84 % и 85 %, соответственно. В своей работе авторы исключали из текстурного анализа значения плотности менее –50 НУ и использовали двухмерную сегментацию, выделяя область интереса на нескольких аксиальных изображениях (от 5 до 10 срезов для каждого образования) [22].

Stocker D. et al. (2018) выполнили текстурный анализ МР-изображений T2-ВИ и T1-ВИ FS с ГСКП и внеклеточным МР контрастным веществом и на основе пяти выявленных в артериальную фазу текстурных показателей первого и второго порядка сформировали диагностическую модель, позволяющую дифференцировать ГЦР с ФНГ и ГЦА на фоне нормальной паренхимы (AUC – 0,92, чувствительность – 84,1 %, специфичность – 84,9 %). Таким образом, текстурный анализ как КТ, так и МР-изображений продемонстрировал сопоставимые результаты в решении данной диагностической задачи [23]. При этом, в обеих работах была продемонстрирована более высокая диагностическая точность и специфичность по сравнению с визуальной оценкой КТ и МР-изображений рентгенологами.

Таблица 2. Текстурный анализ МР-изображений  
 Table 2. Texture analysis of MR images

Table 2. Texture analysis of MR images

Некоторые авторы также выполняли текстурный анализ ДВИ изображений. Wu J. et al. (2019) на основе выявленных показателей при текстурном анализе Т1-ВИ в фазу и в противофазу, Т2, и ДВИ построили диагностическую модель для дифференциальной диагностики ГЦР и гемангиом (AUC – 0,89). Полученная диагностическая модель превосходила результаты визуальной оценки МР-изображений рентгенологом с 2-х летним стажем работы (AUC = 0,702,  $p < 0,05$ ), и значимо не отличалась от результатов визуальной оценки МР-изображений более опытным рентгенологом (AUC = 0,908,  $p > 0,05$ ) [24].

Nie P. et al. (2020) выполнили текстурный анализ КТ-изображений 55 пациентов с ФНГ и 101 с ГЦР на фоне неизмененной паренхимы печени и выделили 10 текстурных показателей, позволяющих дифференцировать эти два образования, для тренировочной группы пациентов AUC – 0,964; 95 % ДИ и для тестируемой группы AUC – 0,865; 95 % ДИ. В своей работе авторы использовали двухмерную сегментацию на уровне наибольшего поперечного сечения образования в артериальную, портальную и отсроченную фазы контрастного усиления [25]. Этой же группой авторов была выполнена работа, посвященная дифференциальной диагностике ГЦР на фоне неизмененной паренхимы печени и ГЦА. В исследование были включены данные КТ-исследований 46 пациентов с ГЦА и 85 – с ГЦР. Текстурный анализ КТ-изображений был выполнен, аналогично, в артериальную, портальную и отсроченную фазы контрастного усиления. В результате было выявлено 7 текстурных показателей, позволяющих дифференцировать эти два образования (для тренировочной группы пациентов AUC – 0,83; 95 % ДИ, и для тестируемой группы AUC – 0,75; 95 % ДИ) [26].

Song S. et al. (2018) проанализировали данные КТ-исследований 84 пациентов, которые включали в себя пациентов с ФНГ, ГЦА, гемангиомами, ГЦР и гиперваскулярными метастазами. При применении двухмерной сегментации авторы выявили текстурные показатели первого и второго порядка в артериальную фазу сканирования. Была построена диагностическая модель, позволяющая дифференцировать доброкачественные и злокачественные гиперваскулярные новообразования печени (AUC – 0,927, 95 % ДИ – 0,875–0,979) [27].

Схожую задачу преследовали Oyama A. et al. (2019), выполнив текстурный анализ нативных 3D Т1-ВИ с жироподавлением 150 очаговых образований печени, включающих в себя ГЦР, метастазы колоректального рака и гемангиомы. Выбор именно 3D Т1-ВИ с жироподавлением был обусловлен тем, что в центре, на базе которого было выполнено исследование, это была единственная 3D МР-последовательность, выполняемая на задержке дыхания

и, следовательно, менее всего подверженная артефактам от движения. В результате была получена диагностическая модель для дифференциальной диагностики ГЦР и метастазов (AUC – 0,95), ГЦР и гемангиом (AUC – 0,95), метастазов и гемангиом (AUC – 0,75). Более низкие значения площади под кривой в дифференциальной диагностике метастазов и гемангиом авторы связывают с тем, что цирротически измененная паренхима печени у пациентов с ГЦР, которая, вероятно, входила в зону интереса по периферии опухоли, могла оказывать влияние на характеристики получаемых текстурных признаков [28].

Liu Z. al. (2017) при текстурном анализе МР-изображений в T2 SPAIR разработали диагностические модели для дифференциальной диагностики ГЦР, гемангиом и метастазов (AUC – 0,89–0,91). Авторы использовали двухмерную сегментацию, поскольку толщина среза и расстояние между срезами были слишком велики для выполнения трёхмерной сегментации. Несмотря на то, что все МР-исследования были выполнены на одном томографе, также применялись нормализация дискретизации уровня серого и фильтрация изображений [29].

Единичные публикации посвящены дифференциальной диагностике ГЦР с эпителиоидной гемангиоэндотелиомой (ЭГЭП), холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) и смешанной формой гепатохолангиоцеллюлярного рака (ГХЦР).

Liang W. et al. (2020) проанализировали данные КТ-исследований 170 пациентов, выполненных на двух различных компьютерных томографах при толщине среза от 2 до 5 мм с целью дифференциальной диагностики ГЦР с ФНГ и ЭГЭП. Была использована двухмерная сегментация на уровне наибольшего поперечного сечения, а также были применены вейвлет фильтрация изображений, фиксированные значения размера вокселя и количества уровней серого. Полученная диагностическая модель показала высокую эффективность дифференциальной диагностики ГЦР с ФНГ и ЭГЭП, как в тренировочной, так и в тестируемой подгруппах (AUC 0,996 и 0,879, соответственно) [30].

Liu X. (2021), применили текстурный анализ КТ-изображений всех четырех фаз контрастного усиления, полученных на различных компьютерных томографах с одинаковыми параметрами сканирования, а также постконтрастные Т1-ВИ с ГСКП и внеклеточными МР-контрастными веществами (ВККВ), Т2-ВИ SPAIR, ДВИ для дифференциальной диагностики ГЦР, ХЦР и ГХЦР. Полученные данные указывают на то, что на текущий момент нельзя однозначно утверждать, какая из методик – КТ или МРТ предпочтительнее. Хотя при дифференциальной диагностике ГХЦР с ГЦР

и ХЦР применение МРТ показало лучшие результаты (AUC 0,77), чем при КТ (AUC 0,64). При этом, наиболее информативные показатели были получены в позднюю венозную фазу при МРТ и в отсроченную фазу при КТ. В дифференциальной диагностике ГЦР с ГХЦР и ХЦР обе методики продемонстрировали сопоставимые результаты: наиболее информативные показатели были получены при КТ в нативную фазу (AUC – 0,81), а при МРТ – в артериальную фазу (AUC – 0,81) [31].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на растущее в последние годы количество публикаций, посвященных успешному применению текстурного анализа при определении степени дифференцировки ГЦР и дифференциальной диагностике ГЦР, на данный момент, применение подобного типа анализа изображений в рутинной практике ограничено ввиду отсутствия стандартизованных методик выполнения текстурного анализа, что обуславливает низкую воспроизводимость полученных результатов.

В первую очередь на воспроизводимость показателей влияют параметры получения изображений. В частности, при сканировании фантома на 17 различных КТ-аппаратах от 4-х различных производителей текстурные признаки значимо различались [32; 33]. При этом, по данным публикаций, в большей степени на воспроизводимость текстурных показателей влияла толщина среза, в то время как напряжение на трубке, сила тока не оказывали значимого влияния [34]. Оптимистичные результаты ряда исследований могут быть обусловлены тем, что в них оценивали изображения, полученные на одном и том же КТ или МР-томографе или на различных аппаратах, но с одинаковыми параметрами сканирования, в частности, толщиной среза. Тем не менее, в реальной клинической практике подобные условия труднодостижимы. При этом, в тех работах, где параметры получения изображений различались, большинство авторов применяли методы предварительной обработки и фильтрации изображений, что позволяло повысить качество получаемой диагностических моделей.

Большинство авторов применяли вейвлет фильтрацию и фильтры Лапласа Гаусса. Фильтр Лапласа Гаусса сглаживает шум на изображениях и усиливает любые резкие изменения интенсивности, таким образом, подчеркивая контуры на изображении. Вейвлет фильтры преобразовывают изображения с помощью матрицы сложных линейных или радиальных волн, что позволяет разделить и выделить высокочастотный или низкочастотный компоненты изображений [35].

С целью снизить влияние различных параметров получения изображений на текстурные показатели, во многих исследованиях применяют методы предварительной обработки изображений, такие как настройка фиксированного размера вокселя и диапазона уровней серого. Так, при сканировании фантома на 8 различных томографах с различной толщиной среза, от 1,5 мм до 3,75 мм, среди 213 текстурных показателей воспроизводимы были только 150. При этом, когда был задан фиксированный размер вокселя, воспроизводимость повысилась для 42 показателя [36]. Помимо размера вокселя мы можем задать такие параметры дискретизация уровней серого как bin size (размер ячейки) при абсолютной дискретизации и number of grey level (количество уровней серого) при относительной дискретизации. Абсолютная дискретизация позволяет повысить воспроизводимость полученных текстурных показателей по сравнению с применением относительной дискретизации. Однако стоит учитывать, что при текстурном анализе изображений с различными значениями параметров дискретизации процент воспроизводимых текстурных показателей, был ниже, чем при анализе изображений с различными параметрами сканирования, без применения предварительной обработки изображений. Это стоит учитывать, например, при сравнении результатов, полученных в различных исследованиях [37]. При этом, текстурные показатели 2-ого порядка были более чувствительны к различным значениям размера ячейки [38].

Кроме того, в наиболее ранних публикациях ряд авторов использовали ограничения по плотности для выбранной зоны интереса [9; 22]. В большинстве исследований, посвященных текстурному анализу МР-изображений авторы также применяли нормализацию уровня серого (по формуле:  $\mu \pm 3\sigma$ , где  $\mu$  – среднее значение серого, а  $\sigma$  – стандартное отклонение уровня серого), которая в большей степени оказывала влияние на текстурные показатели первого порядка [16].

Помимо этого, на сегодняшний день нельзя однозначно сказать какая из фаз контрастного усиления более информативная для выполнения текстурного анализа ГЦР. В определении степени дифференцировки большинство авторов сходятся во мнении о высокой информативности артериальной фазы сканирования как при МРТ, так и при КТ [9; 10; 16; 17; 18]. При этом, наибольшее значение площади под кривой в определении степени дифференцировки продемонстрировала диагностическая модель, построенная на основе текстурных признаков, полученных при анализе только КТ-изображений в венозную фазу [11].

При текстурном анализе МР-изображений в определении степени дифференцировки ГЦР и дифференциальной диагностике ГЦР, ХЦР и ГХЦР применение постконтрастных изображений позволило повысить качество полученных диагностических моделей, по сравнению с применением нативных T1, T2-ВИ и ДВИ [16; 17; 31]. В то же время в дифференциальной диагностике ГЦР с диспластическими и регенераторными узлами, а также с метастазами и гемангиомами текстурный анализ T1-ВИ и T2-ВИ позволил выявить информативные текстурные показатели [20; 24; 28; 29]. Довольно перспективные результаты в определении степени дифференцировки ГЦР продемонстрировало применение SWI-изображений [13].

В большинстве более ранних публикаций посвященных текстурному анализу ГЦР преимущественно использовалась двухмерная сегментация на уровне максимального поперечного сечения опухоли, что, вероятно, было обусловлено, в первую очередь, ограничениями программного обеспечения. Некоторые авторы выполняли двухмерную сегментацию на нескольких аксиальных срезах [22]. В последнее время все чаще применяют трехмерную сегментацию всего образования. Преимущество трехмерной сегментации было впервые продемонстрировано на примере колоректального рака. Так, текстурные показатели, полученные при трехмерной сегментации, позволили выявить предикторы выживаемости, при этом, при двухмерной сегментации кривые выживаемости значимо не различались [39]. Park et al. (2017) выполнили текстурный анализ КТ-изображений пациентов с ГЦР перед трансартериальной химиоэмболизацией и выявили текстурные показатели в артериальную фазу, которые коррелировали с полным ответом на лечение. Авторы выявили статистически значимые различия между показателями, измеренными при двухмерной и трехмерной сегментации. Применение двухмерной сегментации позволило выявить два показателя, которые являлись независимыми предикторами полного ответа, а трёхмерная сегментация – пять показателей [40]. Таким образом, применение трехмерной сегментации позволяет увеличить количество получаемой информации о строении опухоли, что обусловлено тем, что при трехмерной сегментации количество возможных направлений расчета текстурных показателей второго порядка увеличивается до 13, в то время как при двухмерной сегментации мы получаем текстурные признаки, вычисленные всего в 4 различных направлениях [41].

Большинство работ, посвященных определению степени дифференцировки ГЦР, были выполнены с применением трехмерной сегментации, которая позволяет оценить структуру всего образования

с учетом внутриопухолевой гетерогенности и дает явные преимущества по сравнению с проведением биопсии, которая позволяет получить данные только об отдельно взятом фрагменте образования. В то же время, большинство работ, посвященных дифференциальной диагностике ГЦР ограничивались применением двухмерной сегментации, которая не уступала в информативности выявленных признаков трехмерной сегментации [42].

Наконец все представленные работы были выполнены с применением различного программного обеспечения, что затрудняет сравнение данных, полученных в результате различных исследований, между собой. Большинство из представленных работ были выполнены с помощью PyRadiomics, MATLAB или MaZda. Группой авторов была предпринята попытка стандартизации текстурных показателей, полученных при использовании различных программ. Данная работа включала в себя три этапа: на первом этапе выполняли сканирование фантома, на втором этапе выполнялся текстурный анализ КТ изображений с применением 5 различных сценариев предварительной обработки изображений и на 3-м этапе оценивали воспроизводимость текстурных показателей выполняя текстурный анализ саркомы мягких тканей на КТ, МР и ПЭТ изображениях. В данном исследовании принимало участие 24 команды, все они использовали различное программное обеспечение для выполнения текстурного анализа. В результате удалось стандартизировать 169 текстурных показателей, среди которых показали хорошую воспроизводимость 166 при КТ и 164 при МРТ. В настоящее время ведется работа по стандартизации применения различных методов фильтрации [43].

Подобные инициативы по стандартизации выполнения текстурного анализа, вероятно, позволят в будущем сопоставлять полученные данные между собой и, в конечном итоге, с учетом накопленного опыта и обработки большого массива данных изображений, разработать оптимальную диагностическую модель для широко клинического применения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение текстурного анализа, безусловно, демонстрирует перспективные возможности, как в неинвазивной оценке степени гистологической дифференцировки ГЦР, так и в дифференциальной диагностике ГЦР с гиперваскулярными новообразованиями, метастазами, регенераторными и диспластическими узлами, и требует дальнейшего изучения для систематизации и стандартизации полученных данных.

#### Список источников

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В, Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 252 с.
2. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Breit SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Jan;41(1):71–90. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0592-8>
3. An C, Lee CH, Byun JH, Lee MH, Jeong WK, Choi SH, et al. Intraindividual Comparison between Gadoxetate-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Dynamic Computed Tomography for Characterizing Focal Hepatic Lesions: A Multicenter, Multireader Study. *Korean J Radiol*. 2019 Dec;20(12):1616–1626. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0363>
4. Martins-Filho SN, Paiva C, Azevedo RS, Alves VAF. Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review of Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:193. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00193>
5. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer*. 2002 Nov 1;95(9):1931–1937. <https://doi.org/10.1002/cncr.10892>
6. Nishie A, Yoshimitsu K, Okamoto D, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, et al. CT prediction of histological grade of hypervasculär hepatocellular carcinoma: utility of the portal phase. *Jpn J Radiol*. 2013 Feb;31(2):89–98. <https://doi.org/10.1007/s11604-012-0149-5>
7. Ломовцева К.Х. Дифференциальная диагностика образований печени и солидной структуры: роль диффузионно-взвешенных изображений и гепатоспецифичных контрастных средств: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2018, 140 с.
8. Jeong WK, Jamshidi N, Felker ER, Raman SS, Lu DS. Radiomics and radiogenomics of primary liver cancers. *Clin Mol Hepatol*. 2019 Mar;25(1):21–29. <https://doi.org/10.3350/cmh.2018.1007>
9. Oh J, Lee JM, Park J, Joo I, Yoon JH, Lee DH, et al. Hepatocellular Carcinoma: Texture Analysis of Preoperative Computed Tomography Images Can Provide Markers of Tumor Grade and Disease-Free Survival. *Korean J Radiol*. 2019 Apr;20(4):569–579. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0501>
10. Mao B, Zhang L, Ning P, Ding F, Wu F, Lu G, et al. Preoperative prediction for pathological grade of hepatocellular carcinoma via machine learning-based radiomics. *Eur Radiol*. 2020 Dec;30(12):6924–6932. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07056-5>
11. Chen W, Zhang T, Xu L, Zhao L, Liu H, Gu LR, et al. Radiomics Analysis of Contrast-Enhanced CT for Hepatocellular Carcinoma Grading. *Front Oncol*. 2021;11:660509. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.660509>
12. Wu M, Tan H, Gao F, Hai J, Ning P, Chen J, et al. Predicting the grade of hepatocellular carcinoma based on non-contrast-enhanced MRI radiomics signature. *Eur Radiol*. 2019 Jun;29(6):2802–2811. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5787-2>
13. Geng Z, Zhang Y, Wang S, Li H, Zhang C, Yin S, et al. Radiomics Analysis of Susceptibility Weighted Imaging for Hepatocellular Carcinoma: Exploring the Correlation between Histopathology and Radiomics Features. *Magn Reson Med Sci*. 2021 Sep 1;20(3):253–263. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2020-0060>
14. Chen W, DelProposto Z, Liu W, Kassir M, Wang Z, Zhao J, et al. Susceptibility-weighted imaging for the noncontrast evaluation of hepatocellular carcinoma: a prospective study with histopathologic correlation. *PLoS One*. 2014;9(5):e98303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098303>
15. Yang S, Lin J, Lu F, Han Z, Fu C, Gu H. Use of Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Enhanced Susceptibility Weighted Imaging and Mean Vessel Density Imaging to Monitor Antiangiogenic Effects of Sorafenib on Experimental Hepatocellular Carcinoma. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017;2017:9265098. <https://doi.org/10.1155/2017/9265098>
16. Zhou W, Zhang L, Wang K, Chen S, Wang G, Liu Z, et al. Malignancy characterization of hepatocellular carcinomas based on texture analysis of contrast-enhanced MR images. *J Magn Reson Imaging*. 2017 May;45(5):1476–1484. <https://doi.org/10.1002/jmri.25454>
17. Feng M, Zhang M, Liu Y, Jiang N, Meng Q, Wang J, et al. Texture analysis of MR images to identify the differentiated degree in hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2020 Jun 30;20(1):611. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07094-8>
18. Yang X, Yuan C, Zhang Y, Wang Z. Magnetic resonance radiomic signatures for predicting poorly differentiated hepatocellular carcinoma: A SQUIRE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 14;100(19):e25838. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025838>
19. Mokrane FZ, Lu L, Vavasseur A, Otal P, Peron JM, Luk L, et al. Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):558–570. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06347-w>
20. Zhong X, Tang H, Lu B, You J, Piao J, Yang P, et al. Differentiation of Small Hepatocellular Carcinoma From Dysplastic Nodules in Cirrhotic Liver: Texture Analysis Based on MRI Improved Performance in Comparison Over Gadoxetic Acid-Enhanced MR and Diffusion-Weighted Imaging. *Front Oncol*. 2019;9:1382. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01382>
21. Zhong X, Guan T, Tang D, Li J, Lu B, Cui S, et al. Differentiation of small ( $\leq 3$  cm) hepatocellular carcinomas from benign nodules in cirrhotic liver: the added additive value of MRI-based radiomics analysis to LI-RADS version 2018 algorithm. *BMC Gastroenterol*. 2021 Apr 7;21(1):155. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01710-y>
22. Raman SP, Schroeder JL, Huang P, Chen Y, Coquia SF, Kawamoto S, et al. Preliminary data using computed tomography texture analysis for the classification of hypervasculär liver lesions: generation of a predictive model on the basis of quantitative spatial fre-

quency measurements--a work in progress. *J Comput Assist Tomogr.* 2015 Jun;39(3):383–395. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000217>

23. Stocker D, Marquez HP, Wagner MW, Raptis DA, Clavien PA, Boss A, et al. MRI texture analysis for differentiation of malignant and benign hepatocellular tumors in the non-cirrhotic liver. *Heliyon.* 2018 Nov;4(11):e00987. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00987>

24. Wu J, Liu A, Cui J, Chen A, Song Q, Xie L. Radiomics-based classification of hepatocellular carcinoma and hepatic haemangioma on precontrast magnetic resonance images. *BMC Med Imaging.* 2019 Mar 11;19(1):23. <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0321-9>

25. Nie P, Yang G, Guo J, Chen J, Li X, Ji Q, et al. A CT-based radiomics nomogram for differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Cancer Imaging.* 2020 Feb 24;20(1):20. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00297-z>

26. Nie P, Wang N, Pang J, Yang G, Duan S, Chen J, et al. CT-Based Radiomics Nomogram: A Potential Tool for Differentiating Hepatocellular Adenoma From Hepatocellular Carcinoma in the Noncirrhotic Liver. *Acad Radiol.* 2021 Jun;28(6):799–807. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.027>

27. Song S, Li Z, Niu L, Zhou X, Wang G, Gao Y, et al. Hypervascular hepatic focal lesions on dynamic contrast-enhanced CT: preliminary data from arterial phase scans texture analysis for classification. *Clin Radiol.* 2019 Aug;74(8):653.e11–653.e18. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.05.010>

28. Oyama A, Hiraoka Y, Obayashi I, Saikawa Y, Furui S, Shiraishi K, et al. Hepatic tumor classification using texture and topology analysis of non-contrast-enhanced three-dimensional T1-weighted MR images with a radiomics approach. *Sci Rep.* 2019 Jun 19;9(1):8764. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45283-z>

29. Li Z, Mao Y, Huang W, Li H, Zhu J, Li W, et al. Texture-based classification of different single liver lesion based on SPAIR T2W MRI images. *BMC Med Imaging.* 2017 Jul 13;17(1):42. <https://doi.org/10.1186/s12880-017-0212-x>

30. Liang W, Shao J, Liu W, Ruan S, Tian W, Zhang X, et al. Differentiating Hepatic Epithelioid Angiomyolipoma From Hepatocellular Carcinoma and Focal Nodular Hyperplasia via Radiomics Models. *Front Oncol.* 2020;10:564307. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.564307>

31. Liu X, Khalvati F, Namdar K, Fischer S, Lewis S, Taouli B, et al. Can machine learning radiomics provide pre-operative differentiation of combined hepatocellular cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma to inform optimal treatment planning? *Eur Radiol.* 2021 Jan;31(1):244–255. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07119-7>

32. Mackin D, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Taylor B, et al. Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features. *Invest Radiol.* 2015 Nov;50(11):757–765. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000180>

33. Hu HT, Shan QY, Chen SL, Li B, Feng ST, Xu EJ, et al. CT-based radiomics for preoperative prediction of early recurrent hepatocellular carcinoma: technical reproducibility of acquisition and scanners. *Radiol Med.* 2020 Aug;125(8):697–705. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01174-2>

34. Mackin D, Ger R, Dodge C, Fave X, Chi PC, Zhang L, et al. Effect of tube current on computed tomography radiomic features. *Sci Rep.* 2018 Feb 5;8(1):2354. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20713-6>

35. Park HJ, Park B, Lee SS. Radiomics and Deep Learning: Hepatic Applications. *Korean J Radiol.* 2020 Apr;21(4):387–401. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0752>

36. Li Y, Tan G, Vangel M, Hall J, Cai W. Influence of feature calculating parameters on the reproducibility of CT radiomic features: a thoracic phantom study. *Quant Imaging Med Surg.* 2020 Sep;10(9):1775–1785. <https://doi.org/10.21037/qims-19-921>

37. Shafiq-UI-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, Ullah G, Hunt DC, Balagurunathan Y, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys.* 2017 Mar;44(3):1050–1062. <https://doi.org/10.1002/mp.12123>

38. Leijenaar RTH, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJC, Troost EGC, Boellaard R, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep.* 2015 Aug 5;5:11075. <https://doi.org/10.1038/srep11075>

39. Ng F, Kozarski R, Ganeshan B, Goh V. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? *Eur J Radiol.* 2013 Feb;82(2):342–348. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.10.023>

40. Park HJ, Kim JH, Choi SY, Lee ES, Park SJ, Byun JY, et al. Prediction of Therapeutic Response of Hepatocellular Carcinoma to Transcatheter Arterial Chemoembolization Based on Pretherapeutic Dynamic CT and Textural Findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Oct;209(4):W211–W220. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17398>

41. Rogers W, Thulasi Seetha S, Refaee TAG, Lieverse RIY, Granzier RWY, Ibrahim A, et al. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. *Br J Radiol.* 2020 Apr;93(1108):20190948. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190948>

42. Mokrane FZ, Lu L, Vavasseur A, Otal P, Peron JM, Luk L, et al. Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules. *Eur Radiol.* 2020 Jan;30(1):558–570. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06347-w>

43. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andreczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology.* 2020 May;295(2):328–338. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>

## References

1. The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Ed. by A. D. Kaprina, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020, 252 p. (In Russ.).
2. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Jan;41(1):71–90. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0592-8>
3. An C, Lee CH, Byun JH, Lee MH, Jeong WK, Choi SH, et al. Intraindividual Comparison between Gadoxetate-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Dynamic Computed Tomography for Characterizing Focal Hepatic Lesions: A Multicenter, Multireader Study. *Korean J Radiol*. 2019 Dec;20(12):1616–1626. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0363>
4. Martins-Filho SN, Paiva C, Azevedo RS, Alves VAF. Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review of Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:193. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00193>
5. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer*. 2002 Nov 1;95(9):1931–1937. <https://doi.org/10.1002/cncr.10892>
6. Nishie A, Yoshimitsu K, Okamoto D, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, et al. CT prediction of histological grade of hypervasculär hepatocellular carcinoma: utility of the portal phase. *Jpn J Radiol*. 2013 Feb;31(2):89–98. <https://doi.org/10.1007/s11604-012-0149-5>
7. Lomovtseva KKh. Differential diagnosis of solid-structure liver formations: the role of diffusion-weighted images and hepatospecific contrast media: Dissertation. Moscow, 2018, 140 p. (In Russ.).
8. Jeong WK, Jamshidi N, Felker ER, Raman SS, Lu DS. Radiomics and radiogenomics of primary liver cancers. *Clin Mol Hepatol*. 2019 Mar;25(1):21–29. <https://doi.org/10.3350/cmh.2018.1007>
9. Oh J, Lee JM, Park J, Joo I, Yoon JH, Lee DH, et al. Hepatocellular Carcinoma: Texture Analysis of Preoperative Computed Tomography Images Can Provide Markers of Tumor Grade and Disease-Free Survival. *Korean J Radiol*. 2019 Apr;20(4):569–579. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0501>
10. Mao B, Zhang L, Ning P, Ding F, Wu F, Lu G, et al. Preoperative prediction for pathological grade of hepatocellular carcinoma via machine learning-based radiomics. *Eur Radiol*. 2020 Dec;30(12):6924–6932. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07056-5>
11. Chen W, Zhang T, Xu L, Zhao L, Liu H, Gu LR, et al. Radiomics Analysis of Contrast-Enhanced CT for Hepatocellular Carcinoma Grading. *Front Oncol*. 2021;11:660509. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.660509>
12. Wu M, Tan H, Gao F, Hai J, Ning P, Chen J, et al. Predicting the grade of hepatocellular carcinoma based on non-contrast-enhanced MRI radiomics signature. *Eur Radiol*. 2019 Jun;29(6):2802–2811. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5787-2>
13. Geng Z, Zhang Y, Wang S, Li H, Zhang C, Yin S, et al. Radiomics Analysis of Susceptibility Weighted Imaging for Hepatocellular Carcinoma: Exploring the Correlation between Histopathology and Radiomics Features. *Magn Reson Med Sci*. 2021 Sep 1;20(3):253–263. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2020-0060>
14. Chen W, DelProposto Z, Liu W, Kassir M, Wang Z, Zhao J, et al. Susceptibility-weighted imaging for the noncontrast evaluation of hepatocellular carcinoma: a prospective study with histopathologic correlation. *PLoS One*. 2014;9(5):e98303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098303>
15. Yang S, Lin J, Lu F, Han Z, Fu C, Gu H. Use of Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Enhanced Susceptibility Weighted Imaging and Mean Vessel Density Imaging to Monitor Antiangiogenic Effects of Sorafenib on Experimental Hepatocellular Carcinoma. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017;2017:9265098. <https://doi.org/10.1155/2017/9265098>
16. Zhou W, Zhang L, Wang K, Chen S, Wang G, Liu Z, et al. Malignancy characterization of hepatocellular carcinomas based on texture analysis of contrast-enhanced MR images. *J Magn Reson Imaging*. 2017 May;45(5):1476–1484. <https://doi.org/10.1002/jmri.25454>
17. Feng M, Zhang M, Liu Y, Jiang N, Meng Q, Wang J, et al. Texture analysis of MR images to identify the differentiated degree in hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2020 Jun 30;20(1):611. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07094-8>
18. Yang X, Yuan C, Zhang Y, Wang Z. Magnetic resonance radiomics signatures for predicting poorly differentiated hepatocellular carcinoma: A SQuIRE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 14;100(19):e25838. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025838>
19. Mokrane FZ, Lu L, Vavasseur A, Otal P, Peron JM, Luk L, et al. Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):558–570. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06347-w>
20. Zhong X, Tang H, Lu B, You J, Piao J, Yang P, et al. Differentiation of Small Hepatocellular Carcinoma From Dysplastic Nodules in Cirrhotic Liver: Texture Analysis Based on MRI Improved Performance in Comparison Over Gadoxetic Acid-Enhanced MR and Diffusion-Weighted Imaging. *Front Oncol*. 2019;9:1382. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01382>
21. Zhong X, Guan T, Tang D, Li J, Lu B, Cui S, et al. Differentiation of small ( $\leq 3$  cm) hepatocellular carcinomas from benign nodules in cirrhotic liver: the added additive value of MRI-based radiomics analysis to LI-RADS version 2018 algorithm. *BMC Gastroenterol*. 2021 Apr 7;21(1):155. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01710-y>
22. Raman SP, Schroeder JL, Huang P, Chen Y, Coquia SF, Kawamoto S, et al. Preliminary data using computed tomography texture

analysis for the classification of hypervasculär liver lesions: generation of a predictive model on the basis of quantitative spatial frequency measurements--a work in progress. *J Comput Assist Tomogr.* 2015 Jun;39(3):383–395.  
<https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000217>

23. Stocker D, Marquez HP, Wagner MW, Raptis DA, Clavien PA, Boss A, et al. MRI texture analysis for differentiation of malignant and benign hepatocellular tumors in the non-cirrhotic liver. *Helicon.* 2018 Nov;4(11):e00987. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00987>

24. Wu J, Liu A, Cui J, Chen A, Song Q, Xie L. Radiomics-based classification of hepatocellular carcinoma and hepatic haemangioma on precontrast magnetic resonance images. *BMC Med Imaging.* 2019 Mar 11;19(1):23. <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0321-9>

25. Nie P, Yang G, Guo J, Chen J, Li X, Ji Q, et al. A CT-based radiomics nomogram for differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Cancer Imaging.* 2020 Feb 24;20(1):20. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00297-z>

26. Nie P, Wang N, Pang J, Yang G, Duan S, Chen J, et al. CT-Based Radiomics Nomogram: A Potential Tool for Differentiating Hepatocellular Adenoma From Hepatocellular Carcinoma in the Noncirrhotic Liver. *Acad Radiol.* 2021 Jun;28(6):799–807.  
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.027>

27. Song S, Li Z, Niu L, Zhou X, Wang G, Gao Y, et al. Hypervasculär hepatic focal lesions on dynamic contrast-enhanced CT: preliminary data from arterial phase scans texture analysis for classification. *Clin Radiol.* 2019 Aug;74(8):653.e11–653.e18.  
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.05.010>

28. Oyama A, Hiraoka Y, Obayashi I, Saikawa Y, Furui S, Shiraishi K, et al. Hepatic tumor classification using texture and topology analysis of non-contrast-enhanced three-dimensional T1-weighted MR images with a radiomics approach. *Sci Rep.* 2019 Jun 19;9(1):8764. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45283-z>

29. Li Z, Mao Y, Huang W, Li H, Zhu J, Li W, et al. Texture-based classification of different single liver lesion based on SPAIR T2W MRI images. *BMC Med Imaging.* 2017 Jul 13;17(1):42. <https://doi.org/10.1186/s12880-017-0212-x>

30. Liang W, Shao J, Liu W, Ruan S, Tian W, Zhang X, et al. Differentiating Hepatic Epithelioid Angiomyolipoma From Hepatocellular Carcinoma and Focal Nodular Hyperplasia via Radiomics Models. *Front Oncol.* 2020;10:564307. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.564307>

31. Liu X, Khalvati F, Namdar K, Fischer S, Lewis S, Taouli B, et al. Can machine learning radiomics provide pre-operative differentiation of combined hepatocellular cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma to inform optimal treatment planning? *Eur Radiol.* 2021 Jan;31(1):244–255. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07119-7>

32. Mackin D, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Taylor B, et al. Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features. *Invest Radiol.* 2015 Nov;50(11):757–765. <https://doi.org/10.1097/RLI.00000000000000180>

33. Hu HT, Shan QY, Chen SL, Li B, Feng ST, Xu EJ, et al. CT-based radiomics for preoperative prediction of early recurrent hepatocellular carcinoma: technical reproducibility of acquisition and scanners. *Radiol Med.* 2020 Aug;125(8):697–705.  
<https://doi.org/10.1007/s11547-020-01174-2>

34. Mackin D, Ger R, Dodge C, Fave X, Chi PC, Zhang L, et al. Effect of tube current on computed tomography radiomic features. *Sci Rep.* 2018 Feb 5;8(1):2354. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20713-6>

35. Park HJ, Park B, Lee SS. Radiomics and Deep Learning: Hepatic Applications. *Korean J Radiol.* 2020 Apr;21(4):387–401.  
<https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0752>

36. Li Y, Tan G, Vangel M, Hall J, Cai W. Influence of feature calculating parameters on the reproducibility of CT radiomic features: a thoracic phantom study. *Quant Imaging Med Surg.* 2020 Sep;10(9):1775–1785. <https://doi.org/10.21037/qims-19-921>

37. Shafiq-UI-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, Ullah G, Hunt DC, Balagurunathan Y, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys.* 2017 Mar;44(3):1050–1062. <https://doi.org/10.1002/mp.12123>

38. Leijenaar RTH, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJC, Troost EGC, Boellaard R, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep.* 2015 Aug 5;5:11075.  
<https://doi.org/10.1038/srep11075>

39. Ng F, Kozarski R, Ganeshan B, Goh V. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? *Eur J Radiol.* 2013 Feb;82(2):342–348. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.10.023>

40. Park HJ, Kim JH, Choi SY, Lee ES, Park SJ, Byun JY, et al. Prediction of Therapeutic Response of Hepatocellular Carcinoma to Transcatheter Arterial Chemoembolization Based on Pretherapeutic Dynamic CT and Textural Findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Oct;209(4):W211–W220. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17398>

41. Rogers W, Thulasi Seetha S, Refaee TAG, Lieverse RIY, Granzier RWY, Ibrahim A, et al. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. *Br J Radiol.* 2020 Apr;93(1108):20190948. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190948>

42. Mokrane FZ, Lu L, Vavasseur A, Otal P, Peron JM, Luk L, et al. Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules. *Eur Radiol.* 2020 Jan;30(1):558–570.  
<https://doi.org/10.1007/s00330-019-06347-w>

43. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andarczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology.* 2020 May;295(2):328–338.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>

---

**Информация об авторах:**

Шантаревич Мария Юрьевна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>, SPIN: 5652-5053, AuthorID: 1089185, Scopus Author ID: 57206847669

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, AuthorID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

**Information about authors:**

Maria Yu. Shantarevich – PhD student, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>, SPIN: 5652-5053, AuthorID: 1089185, Scopus Author ID: 57206847669

Grigory G. Karmazanovsky – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of radiological methods of diagnosis and treatment at the A. V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russian Federation; professor of the department of radiation diagnostics and therapy of the faculty of medicine and biology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, AuthorID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

---

**Вклад авторов:**

Шантаревич М. Ю. – сбор и обработка материала, написание текста;

Кармазановский Г. Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

---

**Authors contribution:**

Shantarevich M. Yu. – collection and analysis of data, writing text;

Karmazanovsky G. G. – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.



## ОБЗОР

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-11>

# ИССЛЕДОВАНИЕ КАЛА НА СКРЫТУЮ КРОВЬ В ПРОГРАММАХ СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Н. В. Северская<sup>4</sup>, А. А. Невольских<sup>1,3</sup>, В. А. Авдеенко<sup>3</sup>, Ж. В. Хайлова<sup>1</sup>, С. А. Иванов<sup>1,2,4</sup>

1. МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация

2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

3. ИАТЭ НИЯУ МИФИ, г. Обнинск, Российская Федерация

4. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация

avdeenko.vita@yandex.ru

## Резюме

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в мире по распространенности и второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований. Для выявления КРР на ранней стадии, а также профилактики его развития за счет удаления предраковых новообразований, во многих странах проводится скрининг КРР, включающий анализ кала на скрытую кровь и колоноскопию. Стратегия тестирования кала на скрытую кровь основана на том, что уже на ранних стадиях опухоль может кровоточить, и небольшие следы крови в стуле обнаруживаются до появления клинических симптомов заболевания. В разных странах используется свой подход к организации скрининга КРР, включая методы исследования кала на скрытую кровь. Для определения скрытой крови в кале используются химический и иммунохимический методы. Химический метод основан на выявлении пероксидазной активности гема. Иммунохимический метод выявляет глобин человека с помощью специфических антител. Иммунохимический метод может быть качественным и количественным. Чувствительность количественного иммунохимического теста зависит от выбранного порогового значения и стадии КРР. Чем ниже пороговое значение, тем выше чувствительность, но ниже специфичность за счет ложноположительных результатов. В разных странах в программах скрининга КРР используют различные пороговые значения количественного иммунохимического теста, что связано с доступностью колоноскопии при получении положительного результата, а также частотой встречаемости КРР в данной популяции. Для повышения чувствительности иммунохимического теста в некоторых программах предлагают использовать его в комбинации с другими методами: определение ДНК в стуле, исследование других белков в кале (трансферрин, гаптоглобин). В данном обзоре представлены используемые в мире методы исследования кала на скрытую кровь, их преимущества и ограничения; рекомендации по представлению результатов количественного иммунохимического теста; рекомендованные в программах скрининга разных странах пороговые значения для количественных иммунохимических тестов. Представлены также результаты пилотного скрининга кала на скрытую кровь в некоторых регионах Российской Федерации.

## Ключевые слова:

колоректальный рак, скрининг, скрытая кровь, фекальный иммунохимический тест

## Для корреспонденции:

Авдеенко Виолетта Андреевна – студентка 6 курса медицинского факультета, ИАТЭ НИЯУ МИФИ, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249039, Российская Федерация, г. Обнинск, тер. Студгородок, д. 1

E-mail: [avdeenko.vita@yandex.ru](mailto:avdeenko.vita@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-016X>

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Для цитирования:

Северская Н. В., Невольских А. А., Авдеенко В. А., Хайлова Ж. В., Иванов С. А. Исследование кала на скрытую кровь в программах скрининга колоректального рака. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 145-159. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-11>

Статья поступила в редакцию 29.05.2022; одобрена после рецензирования 27.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Северская Н. В., Невольских А. А., Авдеенко В. А., Хайлова Ж. В., Иванов С. А., 2022.

## FECAL OCCULT BLOOD TESTING IN COLORECTAL CANCER SCREENING PROGRAMS

N. V. Severskaya<sup>4</sup>, A. A. Nevolskikh<sup>1,3</sup>, V. A. Avdeenko<sup>3✉</sup>, Zh. V. Hailova<sup>1</sup>, S. A. Ivanov<sup>1,2,4</sup>

1. A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

2. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

3. IATE MEPhI, Obninsk, Russian Federation

4. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

✉ avdeenko.vita@yandex.ru

### Abstract

Colorectal carcinoma (CRC) is the third most common cancer worldwide and ranks second as a cause of cancer mortality. CRC screening is carried out in many countries for detection early-stage CRC and its prevention by removing precancerous lesions, and includes fecal occult blood testing and colonoscopy. Different countries use their own approach to screening, including methods of detection of fecal occult blood. The strategy for fecal occult blood testing is based on the fact that already in the early stages the tumor can bleed, and small traces of blood in the stool are detected before the onset of clinical symptoms of the disease. Different countries use their own approach to the CRC screening, including methods for fecal occult blood testing. Chemical and immunochemical methods are used to determine occult blood in the feces. The chemical method is based on the detection of heme peroxidase activity. The immunochemical method detects human globin using specific antibodies. The immunochemical method can be qualitative and quantitative. The sensitivity of a quantitative immunochemical test depends on the selected threshold and the stage of CRC. The lower the threshold value, the higher the sensitivity, but the lower the specificity due to false positive results. CRC screening programs use different thresholds for quantitative immunochemical testing in different countries, which is caused by the availability of colonoscopy in a positive test result, as well as the rate of CRC in this population. To increase the sensitivity of the immunochemical test, some programs suggest using it in combination with other methods: detection of DNA in stool, examination of other proteins in feces (transferrin, haptoglobin). This review presents the methods used in the world for fecal occult blood testing, their advantages and limitations; recommendations for reporting the results of a quantitative immunochemical test; thresholds recommended in screening programs in different countries for quantitative immunochemical tests. The results of pilot screening for fecal occult blood testing in some regions of the Russian Federation are also presented.

### Keywords:

colorectal cancer, screening, fecal occult blood, fecal immunochemical test

### For correspondence:

Violetta A. Avdeenko – 6th year student, the faculty of medicine, IATE MEPhI, Obninsk, Russian Federation.

Address: 1 ter. Studgorodok, Obninsk, 249039, Russian Federation

E-mail: avdeenko.vita@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-016X>

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Severskaya N. V., Nevolskikh A. A., Avdeenko V. A., Hailova Zh. V., Ivanov S. A. Fecal occult blood testing in colorectal cancer screening programs. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 145-159. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-11>

The article was submitted 29.05.2022; approved after reviewing 27.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным статистики за 2020 г. рак ободочной и прямой кишки суммарно занимают третье место (10 %) в мире среди вновь выявленных злокачественных новообразований (ЗНО) и второе место по количеству летальных исходов (9,4 %), уступая лишь смертности от рака легкого [1].

В России в 2020 г. рак ободочной и прямой кишки заняли 5-е и 6-е место в структуре заболеваемости ЗНО мужского населения, и 4-е и 7-е место – среди женского. За последние 10 лет отмечается устойчивый рост абсолютного числа впервые установленных диагнозов ЗНО ободочной кишки (на 6873 случая), рака прямой кишки, ректосигмоидного отдела и ануса (на 2845 случаев). Среднегодовой темп прироста заболеваемости населения России ЗНО ободочной кишки в 2010–2020 гг. составил 2,62 %, рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса – 1,62 % [2; 3]. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом колоректального рака (КРР) составляет 67–69 лет [2; 3].

Благодаря активному внедрению и совершенствованию систем скрининга удельный вес ЗНО ободочной кишки, выявляемых на I–II стадии, вырос за последние десять лет с 39,6 % до 49 %. Также имеется стойкая тенденция к снижению летальности у пациентов с КРР. По сравнению с 2010 г. в 2020 г. процент больных, умерших в течение года с момента установления ЗНО ободочной кишки, снизился с 32 % до 23,6 %, ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного отдела и ануса – с 28,6 % до 20,3 % [2; 3]. Но в тоже время, у четверти пациентов (23–27 %) КРР выявляется на IV стадии [2; 3].

Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день нет единого подхода к скринингу КРР. Наиболее эффективным методом выявления опухолевых новообразований толстой кишки, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью, является колоноскопия [4–7]. Но, к сожалению, инвазивность метода, доставляющая физический и психологический дискомфорт пациенту, показывает достаточно низкую приверженность населения к данному методу скрининга [4]. Кроме того, не у всех пациентов удается провести данное обследование полностью, в 5–10 % случаев исследование прерывается из-за болевого синдрома, спазма кишки, стеноизирующих образований [8; 9]. Несмотря на большую эффективность колоноскопии в снижении смертности и заболеваемости КРР, ее высокая стоимость, требования к персоналу и оборудованию не позволяют достичь высокого скринингового охвата [4]. Именно поэтому в большинстве стран используется двухэтапная система скрининга, при которой инструменталь-

ное исследование толстой кишки проводится лишь пациентам с положительным результатом лабораторного исследования кала на скрытую кровь [4–7].

Исследование кала на скрытую кровь (КСК) является первым этапом скрининга КРР. При положительном teste должна проводиться колоноскопия для подтверждения диагноза. Стратегия тестирования КСК основана на том, что уже на ранних стадиях опухоль может кровоточить, и небольшие следы крови в стуле обнаруживаются до появления клинических симптомов заболевания. Положительный тест КСК может быть не только при КРР, но также при кровоточащих полипах, воспалительных заболеваниях кишки, геморрое. И хотя тестирование КСК предназначено для раннего выявления КРР, в ряде случаев выявление и удаление полипов при колоноскопии при положительном teste КСК позволяет предотвратить развитие КРР [10].

**Цель исследования:** анализ литературы и зарубежных рекомендаций по применению методов исследования КСК для последующего использования в скрининговых программах на территории Российской Федерации.

### Методы исследования кала на скрытую кровь

Для исследования КСК могут быть использованы тесты, в основе которых лежит химическая реакция гема и перекиси водорода (бензидиновый или гваяковый тест) и тесты, основанные на иммунологической реакции взаимодействия глобиновой части гемоглобина со специфическими антителами (фекальный иммунохимический тест, ФИТ). Иммунохимическое исследование кала на скрытую кровь может быть дополнено другими исследованиями (гаптоглобин, трансферрин, ДНК в стуле и другие).

**Химический тест** основан на выявлении пероксидазной активности гемоглобина [11], то есть способности гема катализировать окисление субстрата перекисью водорода. В случае присутствия крови в кале, при добавлении перекиси водорода к бензидину или гваяковой кислоте образуются соединения, окрашенные в сине-зеленый цвет. Реакция проявляется в интервале времени от нескольких секунд до 2 мин. Интенсивность окраски пропорциональна количеству крови в кале.

Достоинством теста является его низкая себестоимость. Недостатком теста является то, что он не является специфичным для гемоглобина человека, и положительный результат указывает лишь на наличие соединений с пероксидазной активностью в образце, в результате чего ложноположительный результат может быть получен при употреблении красного мяса (гемоглобин животных), некоторых сырых овощей и фруктов. Соответственно, пациен-

там рекомендуется соблюдение диеты перед сдачей анализа. Так как гем не распадается в желудочно-кишечном тракте, положительная реакция может быть получена при кровотечении из любого отдела ЖКТ, от ротовой полости до прямой кишки, что затрудняет интерпретацию положительного результата при скрининге КРР. Некоторые лекарственные препараты (аскорбиновая кислота в дозе более 250 мг/сутки) блокируют пероксидазную реакцию, что может привести к ложноотрицательному результату. Для повышения чувствительности рекомендуется проведение теста в три последовательных дня (гвяжковая проба).

В большинстве рандомизированных исследований, продемонстрировавших преимущество скрининга в снижении заболеваемости и смертности от КРР, результаты были получены при использовании стандартизированного гвяжкового теста КСК (Hemoccult, Beckman Coulter). При проведении ежегодного скрининга выявлено снижение смертности от КРР на 32 %, при двухлетнем – на 22 % за 30 лет наблюдения [12]. Бензидиновая проба в программах скрининга не исследовалась.

Другим вариантом исследования КСК является **иммунохимический тест (ФИТ)**, реакция которого основана на образовании комплекса «антитело-антитело», использующей специфические антитела к человеческому глобину (гемоглобину) [11]. При наличии крови в стуле антитела специфически связываются с гемоглобином. Результат реакции может оцениваться качественно (есть/нет гемоглобин) или количественно (концентрация гемоглобина в кале). Рекомендованные единицы измерения для количественных тестов – мкг (гемоглобина) / г (кала) [13]. Для перевода единиц  $\text{нг}_{\text{Hb}}/\text{мл}_{\text{буфер}}$  в  $\text{мкг}_{\text{Hb}}/\text{г}_{\text{кала}}$  используется формула:

$$\text{мкг}_{\text{Hb}}/\text{г}_{\text{кала}} = (\text{нг}_{\text{Hb}}/\text{мл}_{\text{буфер}} \times \text{мл}_{\text{буфер}})/(\text{мг}_{\text{кала}})$$

Особенностью теста является его специфичность для глобина (гемоглобина) человека, поэтому проведение теста не требует специальной подготовки пациента (диеты, ограничения приема лекарственных средств). Учитывая тот факт, что глобин разрушается в тонкой кишке, положительный результат иммунохимического теста указывает только на кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Ну и, наконец, в отличие от химического теста, при иммунохимическом исследовании появляется возможность количественной оценки результата и автоматизации лабораторного исследования.

**Иммунохимический тест** имеет преимущество в программах скрининга КРР, так как имеет более высокую чувствительность в сравнении с гвяжковой пробой при сопоставимой специфичности [14] и не

требует специальной подготовки (диеты). По сравнению с гвяжковой пробой ФИТ позволил выявить в 2 раза больше случаев КРР и почти в 5 раз больше аденом высокого риска [15]. В мета-анализе 31 исследования при пороговом значении 20 мкг/г чувствительность однократного ФИТ в диагностике КРР составила 77 %, специфичность – 94 % [16]. В диагностике аденом высокого риска чувствительность теста колебалась от 25 % до 40 % в зависимости от выбранного порогового значения [16].

Существуют качественный и количественный варианты ФИТ.

Качественный тест (иммунохроматографический) оценивается визуально по полоске как положительный или отрицательный результат. Тест может быть проведен в любой лаборатории и даже на приеме врача, так как не требует специального оборудования. Для некоторых качественных тестов существует возможность оценки результата с помощью прибора, что позволяет более объективно оценить результат. У большинства зарегистрированных в Российской Федерации качественных тестов аналитический порог чувствительности при визуальной оценке полоски составляет 50 нг/мл. При использовании автоматизированных ридеров иммунохроматографических полосок возможно детектировать более низкие концентрации Hb, от 15–20 нг/мл [17].

В количественных тестах (иммунотурбидиметрический метод) измеряется концентрация гемоглобина. Они выполняются только в лаборатории на специальном оборудовании. Автоматизация исследования позволяет одновременно исследовать большое количество образцов, что является преимуществом в программах скрининга. Преимуществом количественных методов является возможность выбора порогового значения с учетом многих факторов: популяционного риска КРР, охвата населения скринингом, финансовых и организационных возможностях системы здравоохранения, частоты положительных результатов в популяции при данном пороге и использовании определенной тест-системы, доступности колоноскопии при положительном результате ФИТ, затрат и эффективности скрининга.

Одним из ключевых вопросов при использовании количественного ФИТ в рамках скрининговых программ является вопрос о том, каким должно быть пороговое значение. Чем ниже пороговое значение, тем выше чувствительность ФИТ в диагностике КРР, но ниже специфичность. В мета-анализе [18] чувствительность ФИТ при пороговом значении 20 мкг/г и 50 мкг/г составила соответственно 86 % и 67 %. И наоборот, специфичность при увеличении порога с 20 мкг/г до 50 мкг/г увеличилась с 91 %

до 96 %. В исследовании Selby K. и соавторов [19], проведенном на когорте из 640859 пациентов при пороговом значении 30 мкг/г, 20 мкг/г и 10 мкг/г чувствительность составила соответственно 66 %, 74,3 % и 79,3 %, а специфичность – 96,8 %, 92,6 % и 87 %. Снижение порогового значения с 20 до 15 мкг/г повысило выявляемость КРР на 3 %, при увеличении количества колоноскопий на 23 % (452 на 1 случай КРР) [19].

Чувствительность ФИТ зависит от стадии опухолевого процесса. Так было показано, что при пороге 20 мкг/г чувствительность ФИТ при стадии T1, T2, T3 и T4 была соответственно 46 %, 78 %, 92 % и 84 %. При пороге 10 мкг/г – 61 %, 83 %, 95 % и 87 %. При пороге 40 мкг/г – 37 %, 74 %, 89 % и 79 % [20].

Чувствительность ФИТ в выявлении аденом высокого риска и образований SSL еще ниже. При пороге 10 мкг/г, 15 мкг/г и 20 мкг/г чувствительность ФИТ для аденом высокого риска соответственно 32 %, 25 % и 21 %; для образований SSL – 12 %, 6 % и 6 %, для SSL > 1 см – 18 %, 11 % и 11 % [21].

Так как снижение порога неизбежно приводит к увеличению ложноположительных результатов и к проведению лишних колоноскопий, выбор порогового значения должен основываться на балансе оптимальной чувствительности при минимальном количестве ложноположительных результатов. В Нидерландах до 2014 г. использовался порог 15 мкг/г, однако при таком значении частота позитивных результатов (10,6 %) оказалась выше, а прогностическая ценность положительного результата (42,1 %) ниже ожидаемой по данным пилотных исследований. Для уменьшения количества ненужных колоноскопий пороговое значение было скорректировано до 47 мкг/г, что привело к целевым показателям 6,7 % положительных результатов и прогностической ценности положительного результата 49,1 % [22]. При анализе затрат-эффективности ФИТ был экономически выгодным и увеличивал показатель QALYs (количество лет жизни в приемлемом качестве) при пороговом значении 180 мкг/г [23]. При снижении порога с 180 мкг/г до 20 мкг/г возрастило количество дополнительных колоноскопий с 32 до 421 на тысячу обследованных, что увеличивало затраты [23].

В программах скрининга в разных странах принятые различные пороговые значения. Например, в Великобритании и Австралии принят порог 20 мкг/г, в Новой Зеландии – 40 мкг/г, в Нидерландах – 47 мкг/г, в Шотландии – 80 мкг/г, Франции – 30 мкг/г, Словении – 67 мкг/г [24]. В некоторых программах скрининга установлен гендер-специфический порог, например, в Швеции – 40 мкг/г для женщин и 80 мкг/г для мужчин [25; 26], в Финляндии – 25 мкг/г для женщин и 70

мкг/г для мужчин [27]. Данные пороговые значения предложены для здоровых лиц со средним риском развития КРР. У пациентов с симптомами, подозрительными на КРР (боль внизу живота, железодефицитная анемия, нарушение стула, снижение веса), предлагается использовать более низкий порог – 2 мкг/г [28]. В США и некоторых других странах рекомендовано выдавать результат ФИТ как положительный или отрицательный, без указания количественного содержания гемоглобина в кале [29]. Нет данных о влиянии выбранного порогового значения на смертность от КРР при скрининге здоровых лиц со средним риском развития КРР.

Еще одной непростой задачей при организации скрининговых исследований при КРР является выбор тест-системы для ФИТ. Тесты разных производителей отличаются друг от друга типом антител к глобину (к разным эпитопам глобина), буферным раствором, куда вносится образец кала, приспособлениями для внесения образца, аналитическими характеристиками системы. Это затрудняет проведение сравнительных исследований тест-систем разных производителей [13]. В сравнительном исследовании 6 разных тест-систем качественного ФИТ частота положительных результатов варьировалась от 5 % до 46 %, чувствительность в диагностике аденом высокого риска – от 25 % до 72 %, специфичность – от 70 % до 97 %. Только для 2 видов тестов получена специфичность > 90 %, приемлемая для популяционного скрининга [30].

В мета-анализе 4 качественных и 4 количественных брендов ФИТ, не выявлено различий в выявлении КРР [18]. Суммарная чувствительность количественных тестов составила 77 %, качественных – 85 %, при одинаковой специфичности 94 %. Однако некоторые тесты не соответствовали заявленным аналитическим характеристикам, что ставит под сомнение их качество [13].

Большинство исследований эффективности количественных ФИТ проведено с помощью диагностической системы OC-Sensor (13 исследований;  $n = 44887$ ). При анализе 9 исследований ( $n = 34352$ ), при использовании порога 20 мкг/г, суммарная чувствительность в диагностике КРР составила 0,74 (95 % ДИ, 0,64–0,83), специфичность – 0,94 (95 % ДИ, 0,93–0,96). В диагностике аденом чувствительность была ниже 0,23 (95 % ДИ, 0,20–0,25) при сопоставимой специфичности 0,96 (95 % ДИ, 0,95–0,97) [31]. Диагностическая точность 9 других брендов ФИТ была аналогичной, но оценивалась лишь в единичных исследованиях [31]. При сравнении OC Sensor и FOB Gold получены сопоставимые результаты [32; 33]. Преимущество FOB Gold состоит в том, что этот тест можно проводить как на оригинальном анализаторе SENTiFIT 270 Analyser, так

и на многих других биохимических анализаторах, имеющихся в лаборатории (Abbott, Siemens, Roche, Beckman Coulter).

В Великобритании для скрининга рекомендовано использовать 3 системы количественного ФИТ: OC Sensor, FOB Gold и HM-JACKars [34]. Первые две также используют для скрининга КРР в большинстве европейских стран. В США нет единых рекомендаций по преимущественному использованию того или иного теста, и применять можно любой, одобренный FDA. Выбор теста на скрытую кровь, ФИТ количественный / качественный или гвяжковый тест, делает врач [35].

В некоторых странах используются **комбинированные тест-системы**, которые наряду с гемоглобином определяют концентрацию других белков (трансферрина, гемоглобина, связанного с гаптоглобином).

Трансферрин (Tf) – белок плазмы, участвующий в транспорте железа, который при кровотечении попадает в просвет кишки вместе с гемоглобином. Считается, что трансферрин дольше сохраняет стабильность в кале по сравнению с гемоглобином, что делает его более чувствительным маркером в диагностике КРР, особенно проксимального отдела толстой кишки. Комбинация ФИТ-Нб и ФИТ-Tf повышала выявляемость КРР с 75 % до 90 % у пациентов с симптомами [36]. Однако при исследовании данной комбинации при скрининге лиц со средним риском КРР не получено данных о ее преимуществах по сравнению с ФИТ-Нб [37].

Гаптоглобин (Hp) – белок, связывающий гемоглобин. Комплекс Нб/Hp (гемоглобин/гаптоглобин) более устойчив к воздействию кислоты и протеолитических ферментов при пассаже по желудочно-кишечному тракту, что дает дополнительную возможность выявить гемоглобин. В имеющихся на рынке тест-системах проводится одновременное исследование ФИТ гемоглобина и комплекса Нб/Hp. Однако нет данных о преимуществах комбинированного теста перед ФИТ-Нб в программах скрининга КРР.

В американских рекомендациях NCCN [39], ACG (американский коллеж гастроэнтерологии) [6] и USPSTF (US Preventive Service Task Force) [39] по скринингу КРР включен мультитаргетный тест ДНК в стуле (сДНК) в сочетании с ФИТ. Тест основан на исследовании ДНК из клеток слущенного кишечного эпителия, попадающих в кал, и включает определение мутаций в гене KRAS и аберрантное метилирование генов BMP3 и NDRG4, задействованных в канцерогенезе [40]. В исследовании 9989 пациентов, которым проводилась колоноскопия, чувствительность ФИТ + сДНК была выше по сравнению с одним ФИТ в диагностике КРР (92 % и 74 %), adenom высокого риска (42 % и 24 %) и образований

SSLs > 1 см (42 % и 5 %), но ниже специфичность в диагностике КРР (87 % и 95 %). Специфичность ФИТ + сДНК снижается с возрастом пациента. Тест рекомендовано проводить раз в 3 года. При оценке затрат и эффективности ежегодный ФИТ и колоноскопия раз в 10 лет была более эффективной и менее затратной, чем ФИТ + сДНК каждые 3 года [41; 42]. Нет также определенности, как и с какой периодичностью наблюдать пациентов с положительным результатом ФИТ+сДНК и отрицательной колоноскопией. В таких случаях ACG не рекомендует проводить дополнительные исследования (КТ, ЭГДС, более частые колоноскопии), если нет других симптомов или лабораторных данных, подозрительных на КРР. Нет также достаточных данных о влиянии результата теста ФИТ + сДНК на смертность от КРР. Поэтому целесообразность определения сДНК должна решаться индивидуально [29].

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, с какой периодичностью необходимо выполнять ФИТ. Проведение ФИТ раз в 2 года так же эффективно, как и ежегодное тестирование в выявлении опухолей кишки по сравнению с отсутствием скрининга, при меньшей нагрузке на систему здравоохранения [43]. В крупном популяционном исследовании в Тайвани, включающем 1160895 человек, при проведении ФИТ раз в 2 года получено снижение смертности от КРР на 10 % за 6 лет в сравнении с группой, где скрининг не проводился [44]. При анализе результатов скрининга в Бельгии (порог 15 мкг/г, раз в 2 года) 60 % случаев КРР после отрицательного ФИТ развились на втором году, однако у 89 % из них ФИТ был ≤ 10 мкг/г, что указывает на то, что при уменьшении интервала между раундами скрининга с 2 лет до 1 года большинство этих случаев также было бы пропущено. Расходы же при ежегодном скрининге удваиваются по сравнению с двухлетним интервалом [45].

В Российской Федерации скрининг КРР включен в программу диспансеризации взрослого населения с 2017 г. (приказ Минздрава России от 27.04.2021 г. № 404н) [47]. Исследование кала на скрытую кровь рекомендуется проводить иммунохимическим методом 1 раз в 2 года в возрасте 40–64 лет, и ежегодно в возрасте 65–75 лет. В рамках приказа 404н не уточняется какой именно, качественный или количественный ФИТ следует использовать, имеются ввиду все исследования, использующие в своей основе иммунохимическую реакцию антиген-антитело.

В Российской Федерации зарегистрировано не менее 16 тест-систем для качественного ФИТ и 3 – для количественного ФИТ (табл. 1). Выбор теста ФИТ не регламентирован.

**Таблица 1. Перечень зарегистрированных в Российской Федерации тест-систем для иммунохимического анализа кала на скрытую кровь**  
**Table 1. List of test systems registered in the Russian Federation for immunochemical analysis of feces for occult blood**

Название тест-системы / Testing system name	Регистрационный номер / Registration number	Производитель / Manufacture	Аналитическая чувствительность для Hb / Analytical sensitivity for Hb
iFOBT Гемоглобин NS-Plus, iFOBT Трансферрин NS-Plus / iFOBT Hemoglobin NSPlus, iFOBT Transferrin NSPlus	ФСЗ 2010/06542 / FSZ 2010/06542	«Альфреза Фарма Корпорэйшн», Alfresa Pharma Corporation, Япония / Alfresa Pharma Corporation, Alfresa Pharma Corporation, Japan	12 нг/мл (2 мкг/г) количествен. / 12 ng/ml (2 mcg/g) quantitative
1. FOB Gold – гемоглобин в стуле / FOB Gold – hemoglobin in stool 2. FOB Gold NG – гемоглобин в стуле НГ / FOB Gold NG – hemoglobin in NG stool	ФСЗ 2011/10362 / FSZ 2011/10362	Sentinel CH. S.p.A., Ита- лия / Sentinel CH. S.p.A., Italy	12 нг/мл (2 мкг/г) количествен. / 12 ng/ml (2 mcg/g) quantitative
1. Набор реагентов OC-Auto 3 для коли- чественного определения гемоглобина в кале / Set of reagents OC-Auto 3 for quantitative determination of hemoglobin in feces 2. Набор реагентов OC-SENSOR DIANA для коли- чественного определения гемоглобина в кале / OC-SENSOR DIANA reagent kit for quantitative determination of hemoglobin in feces	РЗН 2021/15990 / RZN 2021/15990	EIKEN CHEMICAL CO., LTD., Япония / EIKEN CHEMICAL CO., LTD., Japan	50 нг/мл (10 мкг/г) количествен. / 50 ng/ml (10 mcg/g) quantitative
Тест на скрытую кровь в кале «Colon View» / Test for hidden blood in the feces "Colon View"	ФСЗ 2010/06344 / FSZ 2010/06344	БИОХИТ, Финляндия / BIOHIT, Finland	40 нг/мл / 40 ng/ml
Тест иммунохроматографический на скрытую кровь в образцах кала «First Reply» <sup>®</sup> («Первый ответ» <sup>®</sup> ) / Immunochromatographic test for latent blood in stool samples «First Reply» <sup>®</sup>	РЗН 2021/13907 / RZN 2021/13907	ООО «АЛЬФА МЕД», Россия / ALFA MED, Russia	50 нг/мл / 50 ng/ml
Гемоглобин тест-1 (Hemoglobin Test-1 (HEM- Check-1)) / Hemoglobin Test-1 (Hemoglobin Test- 1 (HEM-Check-1)) Гемоглобин тест-2 (Hemoglobin Test-2 (HEM- Check-2)). Скрытая кровь в кале тест для экспресс-ана- лизатора (FOB-Check-2 For reader use only) / Hemoglobin Test-2 (Hemoglobin Test-2 (HEM- Check-2)). Hidden blood in feces test for express analyzer (FOB-Check-2 For reader use only)	ФСЗ 2009/05726 / FSZ 2009/05726	«ВЕДАЛАБ» VEDALAB, Франция / "VEDALAB" VEDALAB, France	10 нг/мл (40 мкг/г) / 10 ng/ml (40 mcg/g)
«Тест-система иммунохроматографи- ческая для качественного определения человеческого гемоглобина в кале чело- века» «БиоТрэйсер Скрытая кровь в кале» / "Immunochemical test system for qualitative determination of human hemoglobin in human feces" "BioTracer Hidden blood in feces"	РЗН 2021/13198 / RZN 2021/13198	«БИО ФОКУС» Россия / BIO FOCUS Russia	50 нг/мл / 50 ng/ml
«Тест-система иммунохроматографи- ческая для выявления гемоглобина в образцах кала» «ИХА-Скрытая кровь» / "Immunochemical test system for the detection of hemoglobin in stool samples" "IHA- Hidden Blood"	РЗН 2019/9244 / RZN 2019/9244	ЗАО «ЭКОЛаб», Россия / "ECOlab", Russia	50 нг/мл / 50 ng/ml

**Таблица 1. Перечень зарегистрированных в Российской Федерации тест-систем для иммунохимического анализа кала на скрытую кровь**  
**Table 1. List of test systems registered in the Russian Federation for immunochemical analysis of feces for occult blood**

Название тест-системы / Testing system name	Регистрационный номер / Registration number	Производитель / Manufacture	Аналитическая чувствительность для Hb / Analytical sensitivity for Hb
Тест иммунохроматографический для выявления двух концентраций гемоглобина в кале «РЭД» / Immunochromatographic test to detect two concentrations of hemoglobin in the feces "RED" Тест иммунохроматографический для совместного выявления гемоглобина и трансферрина в кале / Immunochromatographic test for joint detection of hemoglobin and transferrin in feces	ФСР 2012/13624 / FSR 2012/13624	ООО «РЭД», Россия / RED, Russia	50 нг/мл, 200 нг/мл / 50 ng/ml, 200 ng/ml
Скрытая кровь в кале (H&R FOB). Скрытая кровь в кале трансферрин (H&R FOB-Transferrin) / Hidden blood in feces (H&R FOB). Hidden blood in feces transferrin (H&R FOB-Transferrin)	ФСЗ 2010/06471 / FSZ 2010/06471	Вегал Фармацевтика, Vegal Farmaceutica S. L., Испания / VegaL Pharmaceuticals, VegaL Farmaceutica S. L., Spain	50 нг/мл / 50 ng/ml
Набор для определения скрытой крови в кале (BIOLINE FOB) / Set for detecting hidden blood in feces (BIOLINE FOB)	ФСЗ 2007/00654 / FSZ 2007/00654	«Стандарт Диагностикс, Инк.» Standard Diagnostics, Inc., Республика Корея / "Standard Diagnostics, Inc." Standard Diagnostics, Inc., Republic of Korea	50 нг/мл / 50 ng/ml
Набор реагентов для определения скрытой крови (FOB) в образцах кала человека методом иммунохроматографии / A set of reagents for the determination of latent blood (FOB) in human stool samples by immunochromatography	РЗН 2016/4086 / RZN 2016/4086	«ЭЙБОН Биофарм (Ханчжоу) Ко., Лтд.» ABON Biopharm (Hangzhou) Co., Ltd., Китай / "ABON Biopharm (Hangzhou) Co., Ltd." ABON Biopharm (Hangzhou) Co., Ltd., China	50 нг/мл / 50 ng/ml
Тест-система BioTracer FOB для иммунохроматографического выявления скрытой крови в кале / BioTracer FOB test system for immunochromatographic detection of hidden blood in feces	РЗН 2016/3640 / RZN 2016/3640	«НаноЕнТек Инк.», NanoEnTek Inc., Республика Корея NanoEnTek Inc., NanoEnTek Inc., Republic of Korea	
Тест-картридж для выявления скрытой крови в фекалиях (FOB-F-Cart-DAC) (вид 120930) / Test cartridge for detecting hidden blood in faeces (FOB-F-Cart-DAC) (type 120930) Тест-полоска для выявления скрытой крови в фекалиях (FOB-F-Strip-DAC) (вид 120930) / Test strip for detecting hidden blood in faeces (FOB-F-Strip-DAC) (type 120930)	РЗН 2013/1120 / RZN 2013/1120	«НПФ DAC-SpectroMed s.r.l» Молдова / "DAC-SpectroMed s.r.l" Moldova	50 нг/мл (6 мкг/г) / 50 ng/ml (6 mcg/g)
Набор реагентов для иммунохроматографического качественного выявления крови в кале (ИХА-FOB-ФАКТОР) / A set of reagents for immunochromatographic qualitative detection of blood in feces (IHA-FOB FACTOR)	ФСР 2009/05132 / FSR 2009/05132 ФСР 2012/13746 / FSR 2012/13746	ООО «ФАКТОР-МЕД», Россия ООО «Фактор-Мед Продакшн», Россия / FACTOR-MED, Russia Factor-Med Production LLC, Russia	50 нг/мл / 50 ng/ml
«Экспресс-тест для определения скрытой крови в образцах кала человека методом иммунохроматографии» «FOB Rapid Test» / "Express test for the determination of latent blood in human stool samples by immunochromatography" "FOB Rapid Test"	РЗН 2021/13757 / RZN 2021/13757	«Ханчжоу Биотест Биотех Ко., Лтд.», Китай / Hangzhou Biotest Biotech Co., Ltd., China	50 нг/мл / 50 ng/ml

**Таблица 1. Перечень зарегистрированных в Российской Федерации тест-систем для иммунохимического анализа кала на скрытую кровь**  
**Table 1. List of test systems registered in the Russian Federation for immunochemical analysis of feces for occult blood**

Название тест-системы / Testing system name	Регистрационный номер / Registration number	Производитель / Manufacture	Аналитическая чувствительность для Hb / Analytical sensitivity for Hb
Диагностический экспресс-тест для качественного определения антигенов скрытой крови в кале (FOB (Fecal Occult Blood) One-Step Device assay) / Rapid diagnostic test for qualitative determination of hidden blood antigens in feces (FOB (Fecal Occult Blood) One-Step Device assay)	ФСЗ 2011/09636 / FSZ 2011/09636	«Новамед Лтд.», Novamed Ltd., Израиль / Novamed Ltd., Novamed Ltd., Israel	
Экспресс-тест Sciendox FOB для качественного обнаружения гемоглобина в образцах кала методом иммунохроматографии / Express test Sciendox FOB for qualitative detection of hemoglobin in stool samples by immunochromatography	РЗН 2021/15224 / RZN 2021/15224	«Сямэнь Сайндокс Биологикал Технолоджи Ко., Лтд.», Xiamen Sciendox Biological Technology Co. Ltd., КНР Xiamen Sciendox Biological Technology Co., Ltd., Xiamen Sciendox Biological Technology Co. Ltd., China	100 нг/мл / 100 ng/ml
Экспресс-тест для качественного определения гемоглобина человека в кале – bioNexia FOBplus / Express test for qualitative determination of human hemoglobin in feces - bioNexia FOBplus	ФСЗ 2012/12379 / FSZ 2012/12379	«биоМерье СА», bioMerieux SA, Франция / BioMerieux SA, BioMerieux SA, France	40 нг/мл / 40 ng/ml

В pilotном исследовании в Тюменской области в 2017–2019 гг. при обследовании 504105 человек с помощью комбинированного теста (Hb+Hb/Hr комплекс) положительный результат ФИТ выявлен у 3,5 % [47]. Из 17531 человек с положительным тестом (количество колоноскопий не указано) случаев КРР – 283 (1,6 %), adenom – 795 (4,5 %).

Оценка двухэтапной модели скрининга КРР на территории Ярославской области показала высокую клинико-экономическую эффективность, выражющуюся в увеличении средней продолжительности жизни населения с КРР и снижении коэффициента затрат на 57,9 %. При этом увеличение затрат, связанных с диагностикой и лечением КРР на 6,9 % в год, в долгосрочной перспективе позволит снизить заболеваемость на 12 % от исходного уровня к 15-му году реализации и сократить расходы на диагностику и лечение КРР на 16,1 %.

В Республике Башкортостан в рамках скрининга КРР в 2018–2021 гг. проведено 565420 исследований ФИТ [48]. Использовали количественные тесты разных производителей. Процент положительных тестов составлял в разные годы 5,3–9 % при пороговом значении ФИТ 100 нг/мл и 6,9 % при пороге 50 нг/мл (нет данных в рекомендованных единицах мкг Hb/g кала). Частота КРР среди лиц, прошедших колоноскопию, 4,7–5,3 %, полипов – 32–43 %, что соответствует данным, полученным в других странах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенному нами анализу литературы по использованию метода исследования КСК в скрининге КРР следует сказать, что необходимо использовать иммунохимические тесты для определения гемоглобина в кале, так как они имеют более высокую чувствительность и не требуют специальной подготовки перед исследованием. Несмотря на то, что действующие нормативные документы Министерства здравоохранения Российской Федерации позволяют использовать как качественные, так и количественные тесты, использование количественных ФИТ является предпочтительным, так как есть возможность проводить контроль качества и устанавливать необходимое пороговое значение. При использовании количественных тестов результат следует представлять в единицах мкг Hb/g кала. Рекомендуемое пороговое значение для количественных тестов составляет 20 мкг Hb/g кала, так как является наиболее изученным в программах скрининга (для лиц со средним риском развития КРР и без симптомов КРР). При этом пороговое значение может быть скорректировано с учетом данных популяционного pilotного исследования, включающего анализ частоты положительных результатов ФИТ и возможность проведения колоноскопии при положительном ФИТ.

## Список источников

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Состояние онкологической помощи населению в России в 2020 году. А. Д. Каприна, В. В. Старицкого, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 239 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старицкого, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 252 с.
4. Chin HM, Hsu WF, Chang LC, Wu MH. Colorectal Cancer Screening in Asia. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017 Aug 10;19(10):47. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0587-4>
5. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020 Jan;25(1):1–42. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z>
6. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol.* 2021 Mar 1;116(3):458–479. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000001122>
7. von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy.* 2013;45(1):51–59. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325997>
8. Полянская Е. А., Федягин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Скрининг рака толстой кишки: достижения и перспективы. *Тазовая хирургия и онкология.* 2018;8(4):11–29. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-4-11-29>
9. Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med.* 2013 Apr 8;173(7):551–556. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.2908>
10. Helsingin LM, Kalager M. Colorectal Cancer Screening – Approach, Evidence, and Future Directions. *NEJM Evidence.* 2022 Jan 10;1(1):EVIDra2100035. <https://doi.org/10.1056/EVIDra2100035>
11. Jain S, Maque J, Galloosian A, Osuna-Garcia A, May FP. Optimal Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Curr Treat Options Oncol.* 2022 Apr;23(4):474–493. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00962-4>
12. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013 Sep 19;369(12):1106–1114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300720>
13. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5):1217–1237. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.053>
14. Shapiro JA, Bobo JK, Church TR, Rex DK, Chovnick G, Thompson TD, et al. A Comparison of Fecal Immunochemical and High-Sensitivity Guaiac Tests for Colorectal Cancer Screening. *Am J Gastroenterol.* 2017 Nov;112(11):1728–1735. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.285>
15. Moss S, Mathews C, Day TJ, Smith S, Seaman HE, Snowball J, et al. Increased uptake and improved outcomes of bowel cancer screening with a faecal immunochemical test: results from a pilot study within the national screening programme in England. *Gut.* 2017 Sep;66(9):1631–1644. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310691>
16. Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, Emmett TW, Monahan PO. Performance Characteristics of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer and Advanced Adenomatous Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019 Mar 5;170(5):319–329. <https://doi.org/10.7326/M18-2390>
17. Meklin J, Eskelinen M, Guimaraes DP, Selander T, Tiusanen T, Syrjänen K, et al. The Automatically Analyzed (AA) ColonView (CV) Quick Test for Fecal Occult Blood Shows Higher Diagnostic Accuracy in Detection of Colorectal Adenoma than Visually Analyzed Tests. *Anticancer Res.* 2021 Nov;41(11):5517–5525. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15365>
18. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 Feb 4;160(3):171. <https://doi.org/10.7326/M13-1484>
19. Selby K, Jensen CD, Lee JK, Doubeni CA, Schottinger JE, Zhao WK, et al. Influence of Varying Quantitative Fecal Immunochemical Test Positivity Thresholds on Colorectal Cancer Detection: A Community-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 2;169(7):439–447. <https://doi.org/10.7326/M18-0244>
20. Niedermairer T, Tikk K, Gies A, Bieck S, Brenner H. Sensitivity of Fecal Immunochemical Test for Colorectal Cancer Detection Differs According to Stage and Location. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Dec;18(13):2920–2928. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.025>
21. Chang LC, Shun CT, Hsu WF, Tu CH, Tsai PY, Lin BR, et al. Fecal Immunochemical Test Detects Sessile Serrated Adenomas and Polyps With a Low Level of Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;15(6):872–879. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.029>
22. Toes-Zoutendijk E, van Leerdam ME, Dekker E, van Hees F, Penning C, Nagtegaal I, et al. Real-Time Monitoring of Results During First Year of Dutch Colorectal Cancer Screening Program and Optimization by Altering Fecal Immunochemical Test Cut-Off Levels. *Gastroenterology.* 2017 Mar;152(4):767–775. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.022>
23. Murphy J, Halloran S, Gray A. Cost-effectiveness of the faecal immunochemical test at a range of positivity thresholds com-



44. Chiu HM, Chen SLS, Yen AMF, Chiu SYH, Fann JCY, Lee YC, et al. Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the One Million Taiwanese Screening Program. *Cancer*. 2015 Sep 15;121(18):3221–3229. <https://doi.org/10.1002/cncr.29462>

45. Tran TN, Peeters M, Hoeck S, Van Hal G, Janssens S, De Schutter H. Optimizing the colorectal cancer screening programme using faecal immunochemical test (FIT) in Flanders, Belgium from the “interval cancer” perspective. *Br J Cancer*. 2022 Apr;126(7):1091–1099. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01694-2>

46. Приказ Минздрава России от 27.04.2021 N 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" (Зарегистрировано в Минюсте России 30.06.2021 № 64042). Доступно по: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/69836.html>, Дата обращения: 27.07.2022.

47. Фёдоров Н. М., Ковальчук А. А., Щепкин К. В., Черемных Ю. А., Подгальная Е. Б., Зотин Ю. С. и др. Скрининг колоректального рака в Тюменской области за 2017–2019 гг. Научный форум. Сибирь. 2020;6(1):39–40.

48. Забелин М. В., Измайлова А. А., Аюпов Р. Т., Закирова Л. К., Волынцева Э. Р., Рахимов Р. Р. и др. Организация онкологической службы Республики Башкортостан. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s1):6–11. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s1-6-11>

#### References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. The state of oncological care to the population in Russia in 2020. A.D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. M.: P. A. Herzen Institute of Oncology – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2021, 239 p. (In Russ.).
3. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. M.: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2021, 252 p. (In Russ.).
4. Chin HM, Hsu WF, Chang LC, Wu MH. Colorectal Cancer Screening in Asia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 Aug 10;19(10):47. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0587-4>
5. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jan;25(1):1–42. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z>
6. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol*. 2021 Mar 1;116(3):458–479. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000001122>
7. von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51–59. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325997>
8. Polyanetskaya EA, Fedyanin MYu, Tryakin AA, Tjulandin SA. Colorectal cancer, screening: achievements и opportunities. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2018;8(4):11–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-4-11-29>
9. Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 8;173(7):551–556. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.2908>
10. Helsingin LM, Kalager M. Colorectal Cancer Screening – Approach, Evidence, and Future Directions. *NEJM Evidence*. 2022 Jan 10;1(1):EVIDra2100035. <https://doi.org/10.1056/EVIDra2100035>
11. Jain S, Maque J, Galloosian A, Osuna-Garcia A, May FP. Optimal Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Apr;23(4):474–493. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00962-4>
12. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1106–1114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300720>
13. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1217–1237. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.053>
14. Shapiro JA, Bobo JK, Church TR, Rex DK, Chovnick G, Thompson TD, et al. A Comparison of Fecal Immunochemical and High-Sensitivity Guaiac Tests for Colorectal Cancer Screening. *Am J Gastroenterol*. 2017 Nov;112(11):1728–1735. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.285>
15. Moss S, Mathews C, Day TJ, Smith S, Seaman HE, Snowball J, et al. Increased uptake and improved outcomes of bowel cancer screening with a faecal immunochemical test: results from a pilot study within the national screening programme in England. *Gut*. 2017 Sep;66(9):1631–1644. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310691>
16. Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, Emmett TW, Monahan PO. Performance Characteristics of Fecal Immunochemical Tests

for Colorectal Cancer and Advanced Adenomatous Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019 Mar 5;170(5):319–329. <https://doi.org/10.7326/M18-2390>

17. Meklin J, Eskelinen M, Guimaraes DP, Selander T, Tiusanen T, Syrjänen K, et al. The Automatically Analyzed (AA) ColonView (CV) Quick Test for Fecal Occult Blood Shows Higher Diagnostic Accuracy in Detection of Colorectal Adenoma than Visually Analyzed Tests. *Anticancer Res.* 2021 Nov;41(11):5517–5525. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.15363>

18. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 Feb 4;160(3):171. <https://doi.org/10.7326/M13-1484>

19. Selby K, Jensen CD, Lee JK, Doubeni CA, Schottinger JE, Zhao WK, et al. Influence of Varying Quantitative Fecal Immunochemical Test Positivity Thresholds on Colorectal Cancer Detection: A Community-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 2;169(7):439–447. <https://doi.org/10.7326/M18-0244>

20. Niedermaier T, Tikk K, Gies A, Bieck S, Brenner H. Sensitivity of Fecal Immunochemical Test for Colorectal Cancer Detection Differs According to Stage and Location. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Dec;18(13):2920–2928. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.025>

21. Chang LC, Shun CT, Hsu WF, Tu CH, Tsai PY, Lin BR, et al. Fecal Immunochemical Test Detects Sessile Serrated Adenomas and Polyps With a Low Level of Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;15(6):872–879. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.029>

22. Toes-Zoutendijk E, van Leerdam ME, Dekker E, van Hees F, Penning C, Nagtegaal I, et al. Real-Time Monitoring of Results During First Year of Dutch Colorectal Cancer Screening Program and Optimization by Altering Fecal Immunochemical Test Cut-Off Levels. *Gastroenterology.* 2017 Mar;152(4):767–775. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.022>

23. Murphy J, Halloran S, Gray A. Cost-effectiveness of the faecal immunochemical test at a range of positivity thresholds compared with the guaiac faecal occult blood test in the NHS Bowel Cancer Screening Programme in England. *BMJ Open.* 2017 Oct 27;7(10):e017186. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017186>

24. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJY, Young GP, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut.* 2015 Oct;64(10):1637–1649. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-309086>

25. Ribbing Wilén H, Saraste D, Blom J. Gender-specific cut-off levels in colorectal cancer screening with fecal immunochemical test: A population-based study of colonoscopy findings and costs. *J Med Screen.* 2021 Dec;28(4):439–447. <https://doi.org/10.1177/09691413211020035>

26. Blom J, Löwbeer C, Elfström KM, Sventelius M, Öhman D, Saraste D, et al. Gender-specific cut-offs in colorectal cancer screening with FIT: Increased compliance and equal positivity rate. *J Med Screen.* 2019 Jun;26(2):92–97. <https://doi.org/10.1177/0969141318804843>

27. Sarkeala T, Färkkilä M, Anttila A, Hyöty M, Kairaluoma M, Rautio T, et al. Piloting gender-oriented colorectal cancer screening with a faecal immunochemical test: population-based registry study from Finland. *BMJ Open.* 2021 Feb 8;11(2):e046667. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046667>

28. D'Souza N, Georgiou Delisle T, Chen M, Benton S, Abulafi M, NICE FIT Steering Group. Faecal immunochemical test is superior to symptoms in predicting pathology in patients with suspected colorectal cancer symptoms referred on a 2WW pathway: a diagnostic accuracy study. *Gut.* 2021 Jun;70(6):1130–1138. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321956>

29. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol.* 2021 Mar 1;116(3):458–479. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000001122>

30. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med.* 2009 Feb 3;150(3):162–169. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-3-200902030-00005>

31. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021 May 18;325(19):1978–1998. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4417>

32. de Klerk CM, Wieten E, Lansdorp-Vogelaar I, Bossuyt PM, Spaander MC, Dekker E. Performance of two faecal immunochemical tests for the detection of advanced neoplasia at different positivity thresholds: a cross-sectional study of the Dutch national colorectal cancer screening programme. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb;4(2):111–118. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30319-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30319-4)

33. Wieten E, de Klerk CM, van der Steen A, Ramakers CR, Kuipers EJ, Hansen BE, et al. Equivalent Accuracy of 2 Quantitative Fecal Immunochemical Tests in Detecting Advanced Neoplasia in an Organized Colorectal Cancer Screening Program. *Gastroenterology.* 2018 Nov;155(5):1392–1399. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.021>

34. NICE Diagnostics guidance. Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care (DG30). Diagnostics guidance. Published: 26 July 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg30/resources/quantitative-faecal-immunochemical-tests-to-guide-referral-for-colorectal-cancer-in-primary-care-pdf-1053744003781>, Accessed: 27.07.22.

35. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jul;68(4):250–281. <https://doi.org/10.3322/caac.21457>

36. Sheng J qiu, Li S rong, Wu Z tao, Xia C hong, Wu X, Chen J, et al. Transferrin dipstick as a potential novel test for colon cancer screening: a comparative study with immuno fecal occult blood test. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Aug;18(8):2182–2185. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0309>

37. Gies A, Cuk K, Schrotz-King P, Brenner H. Fecal immunochemical test for hemoglobin in combination with fecal transferrin in colorectal cancer screening. *United European Gastroenterol J.* 2018 Oct;6(8):1223–1231. <https://doi.org/10.1177/2050640618784053>

38. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer (version 1.2021). Available at: <https://www.lissod.com.ua/doctor/files/rectal-%D0%A0%D0%B0%D0%BA%20%D0%BF%D1%80%D1%8F%D0%B-C%D0%BE%D0%B9%20%D0%BA%D0%B8%D1%88%D0%BA%D0%B8.pdf>, Accessed: 27.07.22.

39. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021 May 18;325(19):1965–1977. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.6238>

40. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME, Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med.* 2004 Dec 23;351(26):2704–2714. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033403>

41. Naber SK, Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Fischer SE, Pabiniak CJ, et al. Cost-effectiveness of a multitarget stool DNA test for colorectal cancer screening of Medicare beneficiaries. *PLoS One.* 2019;14(9):e0220234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220234>

42. Ladabaum U, Mammalithara A. Comparative Effectiveness and Cost Effectiveness of a Multitarget Stool DNA Test to Screen for Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology.* 2016 Sep;151(3):427–439. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.06.003>

43. van Roon AHC, Goede SL, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Loosman CWN, Biermann K, et al. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. *Gut.* 2013 Mar;62(3):409–415. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301583>

44. Chiu HM, Chen SLS, Yen AMF, Chiu SYH, Fann JCY, Lee YC, et al. Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the One Million Taiwanese Screening Program. *Cancer.* 2015 Sep 15;121(18):3221–3229. <https://doi.org/10.1002/cncr.29462>

45. Tran TN, Peeters M, Hoeck S, Van Hal G, Janssens S, De Schutter H. Optimizing the colorectal cancer screening programme using faecal immunochemical test (FIT) in Flanders, Belgium from the “interval cancer” perspective. *Br J Cancer.* 2022 Apr;126(7):1091–1099. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01694-2>

47. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 404n dated 27.04.2021 "On approval of the Procedure for preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation No. 64042 on 30.06.2021). Available at: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/69836.html>, Accessed: 27.07.2022. (In Russ.).

48. Fedorov NM, Kovalchuk AA, Shchepkin KV, Cheremnykh YuA, Podvalnaya EB, Zotin YuS, et al. Colorectal cancer screening in the Tyumen Region for 2017-2019 Scientific Forum. *Siberia.* 2020;6(1):39–40. (In Russ.).

49. Zabelin MV, Izmailov AA, Ayupov RT, Zakirova LK, Volyntseva ER, Rakhimov RR, et al. Organization of the oncological service of the Republic of Bashkortostan. *Malignant Tumors.* 2021;11(3s1):6–11. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s1-6-11>

---

#### Информация об авторах:

Северская Наталья Викторовна – к.м.н., заведующая отделением клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>, SPIN: 3999-8816, AuthorID: 133049, ResearcherID: S-9332-2017, Scopus Author ID: 16835640300

Невольских Алексей Алексеевич – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры Хирургических болезней, ИАТЭ НИЯУ МИФИ, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>, SPIN: 3787-6139, AuthorID: 149346

Авдеенко Виолетта Андреевна ✉ – студентка 6 курса медицинского факультета, ИАТЭ НИЯУ МИФИ, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-016X>

Хайлова Жанна Владимировна – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3258-0954>

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии им. В. П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

#### Information about authors:

Natalia V. Severskaya – Cand. Sci. (Med.), head of the department of clinical laboratory diagnostics, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (NMRRC), Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>, SPIN: 3999-8816, Author ID: 133049, ResearcherID: S-9332-2017, Scopus Author ID: 16835640300

Aleksey A. Nevolskikh – Dr. Sci. (Med.), deputy director for medical work of A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation; professor of the department of Surgical diseases, IA TE MEPhI, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>, SPIN: 3787-6139, AuthorID: 149346

Violetta A. Avdeenko ✉ – 6th year student, the faculty of medicine, IATE MEPhI, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-016X>

Zhanna V. Hailova – Cand. Sci. (Med.), deputy director for organizational and methodological work of A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3258-0954>

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), professor of the Russian Academy of Sciences, director, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation; general manager, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; professor of the department of oncology and x-ray radiology named after V. P. Kharchenko, Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

---

**Вклад авторов:**

Северская Н. В. – концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы, доработка текста;

Невольских А. А. – написание исходного текста, итоговые выводы, доработка текста, редакция;

Авдеенко В. А. – написание исходного текста, доработка текста;

Хайлова Ж. В. – концепция исследования, доработка текста;

Иванов С. А. – научное руководство.

---

**Authors contribution:**

Severskaya N. V. – research concept, drafting, final conclusions, follow on a revision of the text;

Nevolskikh A. A. – research concept, drafting, final conclusions, follow on a revision of the text;

Avdeenko V. A. – drafting, follow on a revision of the text;

Hailova Z. V. – research concept, follow on a revision of the text;

Ivanov S. A. – scientific management.



## ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТ-ЦЕНТРИРОВАННОГО ПОДХОДА В ЧАСТНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Л. И. Москвичева<sup>1</sup>✉, Ю. С. Генюш<sup>2</sup>, И. А. Петрова<sup>3</sup>

1. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

2. Фонд ММК, г. Москва, Российская Федерация

3. Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко, г. Москва, Российская Федерация

✉ ludamed16@mail.ru

### Резюме

В настоящее время, принимая во внимание выраженную конкуренцию среди современных медицинских организаций, привлечение пациентов и формирование высокой степени их лояльности требует значительных усилий как в области обеспечения качества оказываемых медицинских услуг, так и в сфере полноценной реализации законодательно закрепленных прав пациента, соблюдения этических и деонтологических норм, формирования эффективных коммуникационных и интеграционных процессов между сотрудниками медицинской организации и пациентами и/или их родственниками, а в контексте деятельности частной медицинской организации еще и в значительной степени требуется особая работа по оптимизации основных бизнес-процессов. Все описанные выше направления деятельности объединяет понятие «пациент-центрированный подход».

**Цель исследования.** Повышение степени удовлетворенности пациентов организацией оказания медицинской помощи посредством внедрения пациент-центрированного подхода.

**Материалы и методы.** Данное исследование было проведено с использованием методов анализа и синтеза, эксперимента и социологических замеров (анкетирование, качественные интервью 64 пациентов и 10 сотрудников), включало в себя изучение и обобщение профильных исследований и практического опыта, работу с локальными нормативными документами.

**Результаты.** Комплексная работа по внедрению в деятельность медицинской организации принципов пациент-центрированности оказала положительное влияние как на степень удовлетворенности пациентов организацией оказываемых медицинских услуг, так и на оценку сотрудниками медицинской организации модифицированных условий труда.

**Заключение.** Конструктивная оптимизация деятельности медицинской организации посредством внедрения принципов пациент-центрированности должна проводиться с использованием комплексного подхода, основанного на международном опыте с применением методологий проектного менеджмента, риск-менеджмента и пациент-ориентированности. Для определения основных направлений деятельности и контроля за эффективностью внедренных мероприятий наиболее подходящими, релевантными инструментами являются внутренний аудит и проведение опроса пациентов.

### Ключевые слова:

пациент-центрированный подход, пациент-ориентированность, система менеджмента качества, здравоохранение, медицинская помощь, удовлетворенность пациентов

### Для корреспонденции:

Москвичева Людмила Ивановна – врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

E-mail: ludamed16@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695

Scopus Author ID: 57194061497

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Москвичева Л. И., Генюш Ю. С., Петрова И. А. Опыт реализации пациент-центрированного подхода в частной медицинской организации. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 160-170. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-12>

Статья поступила в редакцию 30.11.2021; одобрена после рецензирования 03.08.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Москвичева Л. И., Генюш Ю. С., Петрова И. А., 2022.

## EXPERIENCE IN IMPLEMENTING A PATIENT-CENTERED APPROACH IN A PRIVATE MEDICAL ORGANIZATION

L. I. Moskvicheva<sup>1✉</sup>, Yu. S. Genyush<sup>2</sup>, I. A. Petrova<sup>3</sup>

1. P. A. Herzen MNIOI – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

2. Moscow International Medical Cluster, Moscow, Russian Federation

3. N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

✉ ludamed16@mail.ru

### Abstract

Currently, taking into account the pronounced competition among modern medical organizations, attracting patients and forming a high degree of their loyalty requires significant efforts both in the field of ensuring the quality of medical services provided, and in the field of full implementation of legally enshrined patient rights, compliance with ethical and deontological norms, the formation of effective communication and integration processes between employees of a medical organization and patients and/or their relatives, and in the context of the activities of a private medical organization, special work is also largely required to optimize the main business processes. All the activities described above are united by the concept of «patient-centered approach».

**Purpose of the study.** To increase the degree of satisfaction of patients with the organization of medical care through the introduction of a patient-centered approach.

**Materials and methods.** This study was undertaken using methods of analysis and synthesis, experiment and sociological measurements (questionnaires, qualitative interviews of 64 patients and 10 employees), included the study and generalization of specialized research and practical experience, work with local regulatory documents.

**Results.** Comprehensive work on the introduction of patient-centered principles into the activities of a medical organization had a positive impact on both the degree of patient satisfaction with the organization of medical services provided and on the assessment of modified working conditions by employees of a medical organization.

**Conclusion.** Constructive optimization of the activities of a medical organization through the introduction of patient-centered principles should be carried out using an integrated approach based on international experience using project management, risk management and patient-orientation methodologies. To determine the main areas of activity and monitor the effectiveness of implemented measures, the most appropriate, relevant tools are internal audit and conducting a patient survey.

### Keywords:

patient-centered approach, patient-oriented approach, quality management system, health care system, medical care, patient satisfaction

### For correspondence:

Liudmila I. Moskvicheva – MD, oncologist of the ultrasound department, P. A. Herzen MNIOI – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation.

Address: 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: ludamed16@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695

Scopus Author ID: 57194061497

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Moskvicheva L. I., Genyush Yu. S., Petrova I. A. Experience in implementing a patient-centered approach in a private medical organization. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 160-170. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-12>

The article was submitted 30.11.2021; approved after reviewing 03.08.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в медицине активно развиваются концепции, направленные на усиление степени вовлеченности пациентов, а там, где это необходимо, и их родственников в процесс оказания и получения медицинских услуг. Наиболее распространенными из них являются пациент-ориентированный и пациент-центрированный подходы. Термин «пациент-ориентированность» в настоящее время подразумевает сервисную составляющую медицинской деятельности и реализуется в различных организационных технологиях, способствующих созданию для пациента комфортных, приятных условий на каждом этапе получения медицинской услуги [1]. «Пациент-центрированность» ряд авторов предлагает рассматривать как систему отношений с пациентом, способствующую максимально полной реализации законодательно закрепленных прав пациента при получении медицинской помощи [2–4].

Таким образом, пациент-центрированный подход предполагает достижение такого уровня управления деятельностью медицинской организации и отношениями «врач-пациент», при котором пациенту будут обеспечены как оказание медицинских услуг в соответствии со стандартами качества и безопасности, так и созданы условия для полноценной реализации всех составляющих этико-правового статуса пациента, его прав, обязанностей и ответственности. Особое внимание при этом должно быть уделено такому вовлечению пациента в лечебно-диагностический процесс, которое предполагает, наряду с точным следованием предписаниям врача, разделение ответственности между врачом и пациентом, в том числе правовое, за совместно принимаемое на паритетных началах решение о предполагаемом медицинском вмешательстве.

Понятие «пациент-центрированной медицинской помощи» впервые было предложено Gerteis M. еще в конце XX века. Под пациент-центрированностью автор понимал принципиально новый подход к различных этапам планирования, организации, оказания и оценки медицинской помощи, способствующий росту качества реализующихся медицинских услуг, а также достижению максимальной удовлетворенности со стороны пациентов [5].

В 2014 г. Constand M. K. и соавт. выделили три обязательных критерия пациент-центрированной модели: эффективная коммуникация с пациентом и/или его родственниками, применение партнерских моделей взаимодействия между медицинскими работниками и пациентами, обязательное вовлечение пациента в процесс поддержания и сохранения соб-

ственного здоровья [6]. Как можно видеть в данную совокупность критерии впервые был включен модус ответственности, правда исключительно в определении ответственности пациента за состояние собственного здоровья. При этом данное требование не может быть законодательно закреплено как общеобязательная норма и поэтому, к примеру, в действующем законодательстве Российской Федерации оно представлено в виде исключительной нормы об ответственности за заботу о здоровье ребенка его законных представителей до достижения им возраста совершеннолетия.

В настоящее время понимание пациент-центрированного подхода становится еще шире и включает в себя применение организационных технологий, оптимизирующих работу сотрудников медицинской организации, способствующих построению эффективных межперсональных коммуникаций между медицинскими работниками и пациентами, основанных на уважении ценностей, установок, потребностей и предпочтений всех субъектов организации медицинской помощи и оказания медицинских услуг [7].

При реализации пациент-центрированного подхода активными участниками выступают как сами пациенты, так и их родственники, медицинский и немедицинский персонал, менеджмент низшего, среднего и высшего уровня. Основными элементами данного подхода являются: обеспечение должного уровня ресурсной оснащенности организации; поддержание высокого уровня квалификации и профессионализма сотрудников, а также развитие компонентов эмоционального интеллекта; оптимальная для пациента и работников организация пространства в медицинском учреждении; развитие партнерских отношений между пациентом и/или его родственниками и сотрудниками организации; реализация механизмов поддержания лояльности работников медицинской организации, высокой степени их вовлеченности, трудоспособности, мотивированности; оценка потребностей и степени удовлетворенности пациентов путем сбора необходимой информации, ее документирования, анализа и хранения; повышение степени приверженности пациента данной организации [8].

В качестве основных методов реализации пациент-центрированного подхода в современной медицинской организации рассматриваются системный и проектный подходы, разработка и внедрение системы менеджмента качества медицинских и немедицинских услуг, применение различных методик риск-менеджмента, реализация принципа пациент-ориентированности. Комплексное применение данных организационных технологий руководством медицинской организации позволяет повысить удо-

вляетворенность пациентов пребыванием в клинике и полученными медицинскими услугами, а также обеспечить необходимый уровень качества оказываемой помощи, соответствующий международными стандартами и законодательно закрепленным правам и обязанностям врача и пациента правовой и этической природы [9].

При этом важная роль отводится первичной работе с медицинским и немедицинским персоналом, внедрению «персонал-центрированной политики» в организации, основными элементами которой являются созданием комфортных условия для осуществления трудовой деятельности, соответствующая потребностям ресурсная обеспеченность, развитие междисциплинарных взаимодействий для возможности создания и реализации комплексных медицинских услуг [10; 11].

**Цель исследования:** повышение степени удовлетворенности пациентов организацией оказания медицинской помощи в частной медицинской организации посредством внедрения пациент-центрированного подхода.

Поэтапно основными практико-ориентированными задачами исследования являлись:

- проведение аудита основных бизнес-процессов организации;
- внедрение элементов пациент-центрированного подхода в работу медицинской организации;
- оценка результативности предпринятых мер;
- разработка рекомендаций по созданию пациент-центрированной среды в медицинских организациях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование было проведено в сентябре 2019 – мае 2020 гг. на базе ООО «Медицинский центр «Возрождение» города Волгограда. В штате Центра на момент исследования находились 10 сотрудников: 4 врача ультразвуковой диагностики, 3 медицинские сестры, 2 сотрудника регистратуры, директор. Данная работа была проведена с использованием методов анализа и синтеза имеющегося по данному вопросу материала в отечественных и зарубежных научных источниках, внутреннего аудита основных организационных процессов согласно модели «наилучшего соответствия», а также социологического исследования (анкетирование 64 пациентов, обратившихся за медицинскими услугами в ООО «Медицинский центр «Возрождение», проводимое в сентябре-октябре 2019 г. и апреле-мае 2020 г.; качественные интервью среди 10 сотрудников организации, проведенные в апреле-мае 2020 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На начальном этапе исследования (в сентябре-октябре 2019 года) с целью определения степени удовлетворенности пациентов различными элементами организации оказания и получения медицинских услуг было проведено анкетирование 34 респондентов – пациентов, обратившихся за медицинскими услугами в ООО «Медицинский центр «Возрождение», результаты которого представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Результаты анкетирования пациентов до реализации пациент-центрированного подхода**  
**Table 1. Results of the patient survey prior to the implementation of the patient-centered approach**

Вопрос / Question	Средний балл / Average points
Как Вы оцениваете организацию работы регистратуры, личные и профессиональные качества ее сотрудников по 10-балльной шкале? / How do you assess the organization of the registry's work, the personal and professional qualities of its employees on a 10-point scale?	9,5 ± 0,45
• вежливость персонала / courtesy of the staff	10,0 ± 0,0
• техническую обеспеченность регистратуры / thechnical security of the registry	9,6 ± 0,9
• информированность сотрудников по вопросам работы клиники / awareness of employees about the work of the clinic	8,9 ± 1,8
Как Вы оцениваете организацию работы кабинета ультразвуковой диагностики и процедурного кабинета, личные и профессиональные качества их медицинских сотрудников (врач или медсестра – в зависимости от услуги) по 10-балльной шкале? / How do you assess the organization of the ultrasound diagnostics room and the treatment room, the personal and professional qualities of their medical staff (doctor or nurse, depending on the service) on a 10-point scale?	10,0 ± 0,0
• вежливость персонала / courtesy of the staff	10,0 ± 0,0
• техническую обеспеченность регистратур thechnical security of the registry	10,0 ± 0,0
• техническую обеспеченность кабинета врача / technical security of the doctor's office	10,0 ± 0,0
• соблюдение принципов этики и деонтологии / compliance with the ethics and deontology principles	10,0 ± 0,0
• степень профессионализма медицинского персонала / professionalism degree of medical staff	10,0 ± 0,0

**Таблица 2. Внедренные элементы пациент-центрированного подхода**  
**Table 2. Embedded elements of a patient-centered approach**

Выявленные несоответствия / Identified inconsistencies	Мероприятия и документы / Events and documents
<b>Взаимодействие с пациентами / Interaction with patients</b>	
Отсутствие регламентов общения с пациентом на разных этапах взаимодействия / Lack of regulations for communication with the patient at different stages of interaction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• создание регламентов общения с пациентом и иных вспомогательных документов с вовлечением персонала, в чьи должностные обязанности будет входить их соблюдение / creation of regulations for communication with the patient and other supporting documents involving staff whose job responsibilities will include their compliance;</li> <li>• согласование составленных документов с руководством организации / – coordination of the compiled documents with the management of the organization;</li> <li>• внедрение использования данных регламентов посредством ознакомления и обучения сотрудников / implementation of the use of these regulations through familiarization and training of employees.</li> </ul>
Отсутствие опроса пациентов / No patient survey	<ul style="list-style-type: none"> <li>• организация проведения опроса пациентов на регулярной основе (1 раз в 3 мес.) / organization of the survey of patients on a regular basis (1 time in 3 months).</li> </ul>
Отсутствие регламентированных способов разъяснения прав и ответственности пациентов / Lack of regulated ways to clarify the rights and responsibilities of patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• разработка и согласование памятки для пациентов, разъясняющей их права, обязанности и ответственность в соответствии с российским законодательством / development and approval of a memo for patients explaining their rights, duties and responsibilities in accordance with Russian legislation;</li> <li>• внедрение в использование данной памятки (при заключении договора и получении информированного добровольного согласия) / implementation of this memo (upon conclusion of the contract and receipt of informed voluntary consent).</li> </ul>
Низкий уровень информирования пациентов о работе медицинской организации / Low level of informing patients about the work of a medical organization	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обновление сайта (оптимизация работы сайта; адаптация сайта под все виды мобильных устройств; добавления виджета быстрых действий: звонок в медицинский центр, запрос обратного звонка, построение маршрута к медицинскому центру по карте) / updating the site (optimizing the site; adapting the site to all types of mobile devices; adding a quick action widget: call to the medical center, request a callback, plotting a route to the medical center on the map);</li> <li>• обновление информации на партнерских ресурсах (prodoctorov.ru, docdoc.ru, zoon.ru) / updating information on partner resources (prodoctorov.ru, docdoc.ru, zoon.ru);</li> <li>• формирование и продвижение комплексных услуг (ультразвуковая диагностика и лабораторные анализы) / formation and promotion of comprehensive services (ultrasound diagnostics and laboratory tests);</li> <li>• создание печатной версии каталога для пациентов с информацией о предлагаемых услугах медицинского диагностического центра / creation of a printed version of the catalog for patients with information about the services offered by the medical diagnostic center.</li> </ul>
<b>Взаимодействие с сотрудниками / Interaction with staff</b>	
Отсутствие formalизованных требований при поиске сотрудников / Lack of formalized requirements when searching for employees	<ul style="list-style-type: none"> <li>• разработка и согласование списка вопросов для соискателя с целью определения профессионального статуса и ценностной структуры кандидатов / development and coordination of a list of questions for the applicant in order to determine the professional status and value structure of candidates.</li> </ul>
Отсутствие плана обучения персонала / Lack of a staff training plan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• проведение встреч с сотрудниками с целью обсуждения возможных направлений их обучения и согласование этих планов с целями организации / holding meetings with employees to discuss possible areas of their training and coordinating these plans with the goals of the organization;</li> <li>• на основании полученных сведений составление и согласование с руководством плана обучения для каждого сотрудника: внутри организации, онлайн-обучение, очное по направлениям: по специализированному медицинскому профилю, по пациент-центрированному подходу, по менеджменту медицинской организации / based on the information received, preparation and coordination with the management of a training plan for each employee: within the organization, online training, full-time in the following areas: specialized medical profile, patient-centered approach, management of a medical organization;</li> <li>• утверждение финансирования обучения / approval of training funding.</li> </ul>

**Таблица 2. Внедренные элементы пациент-центрированного подхода**  
**Table 2. Embedded elements of a patient-centered approach**

Выявленные несоответствия / Identified inconsistencies	Мероприятия и документы / Events and documents
Организационные разрывы / Organizational gaps	<ul style="list-style-type: none"> <li>• создание необходимых алгоритмов работы сотрудников / creating the necessary algorithms for the work of employees;</li> <li>• актуализация должностных инструкций / updating job descriptions;</li> <li>• организация работы сотрудников регистратуры по принципам “5с” (сортировка, соблюдение порядка, содержание в чистоте, стандартизация, совершенствование) / organization of the work of the registry staff according to the principles of “5с” (sorting, maintaining order, keeping clean, standardization, improvement);</li> <li>• включение ознакомления с документами и обучения в соответствии с ними в график обучения внутри организации / inclusion of familiarization with documents and training in accordance with them in the training schedule within the organization.</li> </ul>
Отсутствие формализованных инструментов коммуникации с персоналом / Lack of formalized tools for communication with staff	<ul style="list-style-type: none"> <li>• создание годового плана проведения интервью с сотрудниками / creating an annual plan for conducting interviews with employees;</li> <li>• проведение первой серии интервью / conducting the first series of interviews.</li> </ul>

Основными причинами снижения баллов в 9 очечочных ответах были названы недостатки организационного и организационно-технического характера: длительное ожидание приема, проблемы с техническим обеспечением (сломался принтер, завис компьютер), отсутствие своевременной информации о факте получения результатов лабораторных анализов, несвоевременная информированность о болезни врача.

Для определения состояния основных бизнес-процессов Центра, выявления «тонких мест», препятствующих реализации уставных задач медицинской организации, до начала проведения оптимизационных мероприятий был проведен внутренний аудит, при котором выявлен ряд несоответствий реального положения вещей должностному во взаимодействии медицинских работников с пациентами и в коллегиальных взаимоотношениях сотрудников медицинской организации (табл. 2). С целью их устранения на внутреннем совещании сотрудников Центра выработан план проведения корректирующих мероприятий, после реализации которого был проведен повторный аудит и предпринят ряд качественных интервью с персоналом Центра для оценки медицинскими работниками влияния предпринятых мер (в первую очередь разработки и ввода в работу медицинской организации новых, регламентирующих и опосредующих взаимодействие документов и информационно-справочных материалов), направленных на улучшение условий их взаимодействия с пациентами и друг с другом (табл. 2).

Данные мероприятия позволили раскрыть в полной мере важнейшее условие организации и оказания медицинской помощи – уважительное и гуманное отношение к пациенту, а также полноценно реализовать следующие права пациента, законодательно

закрепленные в части 5 статьи 19 Федерального Закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», такие как: право на получение медицинской помощи в соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям условиях; получение полной информации о правах и обязанностях пациента медицинской организации, состоянии его здоровья, имеющихся вариантах лечения, а также выбор лиц, которым возможна передача данной информации; защиту полученных во время обследования и лечения сведений, составляющих врачебную тайну; отказ от выполнения той или иной медицинской манипуляции или оперативного вмешательства.

С учетом развития неблагоприятной эпидемиологической обстановки, связанной с распространением новой коронавирусной инфекции SARS-COVID-2, в период внедрения пациент-центрированного подхода были дополнительно разработаны и внедрены мероприятия по обеспечению безопасности трудовой деятельности всего медицинского и немедицинского персонала организации, а также посещающих ее пациентов и их сопровождающих. С целью снижения риска распространения инфекции был принят «Приказ о внесении изменений в организацию работы клиники», разработана «Инструкция по предупреждению распространения инфекции SARS-COVID-2», регламентирующая порядок проведения санитарной обработки помещений, оборудования, контактных поверхностей; применения средств индивидуальной защиты среди сотрудников и посетителей организации; выявления пациентов повышенного риска заражения на основании данных термометрии и анкетирования; проведения процедур и манипуляций с учетом временного буфера между посещениями и соблюдения безопасной дистанции между паци-

ентами; информирования пациентов об алгоритме необходимых действий при подозрении на развитие инфекционного процесса у них или их родственников.

При проведении повторного опроса среди 30 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в ООО «Медицинский центр «Возрождение» в апреле-мае 2020 г., выяснилось, что, в результате внедрения в работу Центра всей совокупности описанных выше мероприятий, средняя оценка удовлетворенности пациентов организацией работы регистратуры, а также личностными и профессиональными качествами ее сотрудников повысилась в рамках оценки по 10-балльной шкале с 9,5 до 9,96 за счет более высоко оцененного уровня технического обеспечения ( $9,88 \pm 0,4$ ) и коммуникационной активности регистраторов по вопросам работы клиники ( $10,0 \pm 0,0$ ), а средняя оценка организации медицинских кабинетов и деятельности медицинского персонала сохранилась на прежнем максимальном уровне.

При проведении качественных интервью с сотрудниками Центра последние отмечали «очевидность позитивных изменений» и выразили ожидания, что ряд из мероприятий будет иметь «долгосрочный отсроченный эффект». При проведении качественного исследования мнения представителей руководящего звена медицинской организации, также была получена положительная оценка внедренным в рамках построения пациент-центрированной системы мероприятиям. По их мнению, данные изменения позволяют повысить эффективность деятельности клиники, упрочить ее место среди конкурентных организаций, привлечь новых пациентов, что в итоге даст основу для дальнейшего расширения и развития центра. Более того, представители высшего менеджмента отметили, что предпринятые изменения позволили добиться высокой степени лояльности сотрудников, предупредить развитие преждевременного эмоционального выгорания медицинского и немедицинского персонала, оптимизировать процесс адаптации вновь нанятых работников, что поспособствовало быстрому и гибкому реагированию со стороны работы клиники на введенные требования, связанные с неблагоприятной эпидемической ситуации в стране. Что касается финансовых показателей работы Центра, рост EBITDA в 2020 г. по отношению к 2019 г. составил 5,7 %, несмотря на регуляторные ограничения работы организации в связи с распространением новой коронавирусной инфекции SARS-COVID-2.

В ходе опроса сотрудниками организации были обозначены следующие приоритетные мероприятия, характеризующиеся наибольшей результативностью при наименьшей трудоемкости их реализации: регулярный опрос пациентов о работе клиники; оптимизация длительности приемов за счет четкой регла-

ментации работ и применения временного буфера с целью снижения времени ожидания; адаптация интернет-сайта центра под различные операционные системы и виды устройств; внедрение стандартных операционных процедур и локальных алгоритмов работы; обучение персонала этико-деонтологическим принципам коммуникации с пациентами и/или их родственниками; внедрение в работу клиники противоэпидемических мероприятий.

Предпринятый анализ показал наличие синергических связей между отдельными управленческими инструментами, позволяющих реализовывать элементы пациент-центрированного подхода с большей эффективностью, принимать синергически усиленные управленческие решения, что схематически может быть представлено следующим образом (рис. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования продемонстрирована важность использования регулярного внутреннего аудита работы организации как отправной точки для реализации изменений, позволяющей выявить существующие организационные несоответствия и выработать план их преодоления.

Равноценный учет интересов различных стейкхолдеров (пациентов, сотрудников, регулирующих органов) позволил разработать и внедрить системные улучшения, положительно влияющие на качество оказываемых медицинских услуг, соблюдение прав и удовлетворенность пациентов клиники организацией оказания медицинских услуг.

Использование в практике принципов проектного менеджмента позволило реализовать необходимые мероприятия в определенные на этапе планирования сроки, с минимальной затратой трудовых и бюджетных ресурсов. По результатам социологического этапа исследования с участием пациентов и персонала центра внедрение пациент-центрированного подхода показало свою результативность.

Применение описанных организационных технологий позволило за 9 месяцев конструктивно оптимизировать работу медицинской организации. Результаты настоящей работы продемонстрировали значимость реализации комплексного подхода к внедрению вышеописанных мероприятий, в рамках которого появляется возможность синергических взаимодействий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексная работа по внедрению в деятельность медицинской организации принципов пациент-центрированности оказала положительное влияние как на степень удовлетворенности пациентов

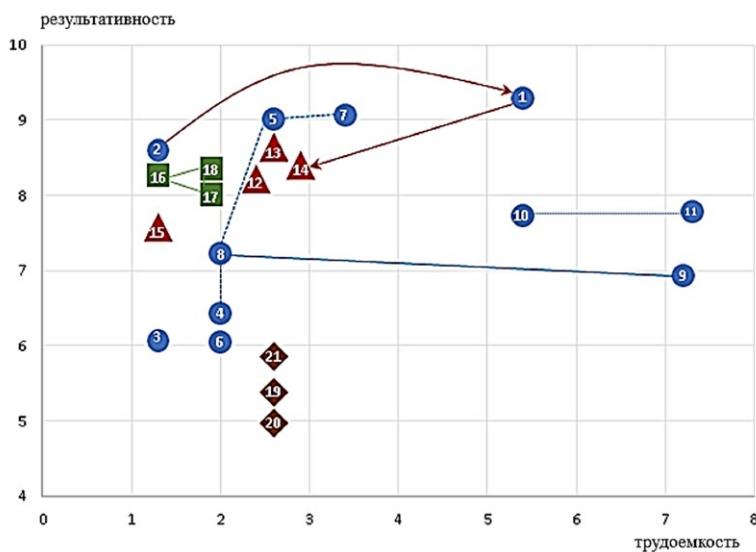


Рис. 1. Соотношение результативности и трудоемкости проведенных мероприятий.

Примечание: расшифровка элементов схемы:

- 1 – внедрение регламентов общения с пациентом;
- 2 – внедрение регулярного опроса пациентов;
- 3 – внедрение в использование памятки пациентов (права, обязанности, ответственность);
- 4 – повышение уровня комфорта пациента при проведении процедур;
- 5 – создание временного буфера при записи;
- 6 – ревизия проводки;
- 7 – расширение телефонного канала;
- 8 – адаптация сайта медицинского центра под все виды мобильных средств;
- 9 – добавление на сайт актуальных фотографий;
- 10 – составление комплексных услуг для пациентов;
- 11 – создание печатной версии каталога услуг;
- 12 – проведение встреч с сотрудниками с целью формулирования ими своих ожиданий в отношении работы и планирования их реализации;
- 13 – создание плана обучения для персонала в соответствии с ожиданиями сотрудников и целями организации;
- 14 – разработка должностной инструкции для администратора медицинского центра;
- 15 – создание алгоритмов работы в информационной системе;
- 16 – введение режима повышенной санитарной обработки в условиях пандемии COVID-19;
- 17 – внедрение правил индивидуальной защиты для сотрудников в условиях пандемии COVID-19;
- 18 – внедрение правил ограничения распространения инфекции в условиях пандемии COVID-19;
- 19 – проведение инструктажа сотрудников по пожарной безопасности;
- 20 – проведение инструктажа сотрудников по террористической безопасности;
- 21 – проведение инструктажа сотрудников по вопросам защиты персональных данных пациентов.

Fig. 1. The ratio of effectiveness and labor intensity of the activities carried out.

Note: Decryption of circuit elements

- 1 – introduction of regulations for communication with the patient;
- 2 – implementation of a regular patient survey;
- 3 – implementation of the patient's memo (rights, duties, responsibilities);
- 4 – increasing the level of comfort of the patient during the procedures;
- 5 – creating a temporary buffer when writing;
- 6 – revision of the transaction;
- 7 – extension of the telephone channel;
- 8 – adaptation of the medical center's website for all types of mobile devices;
- 9 – adding up-to-date photos to the site;
- 10 – compilation of comprehensive services for patients;
- 11 – creating a printed version of the service catalog;
- 12 – holding meetings with employees in order to formulate their expectations for the work and plan their implementation;
- 13 – creating a training plan for staff in accordance with the expectations of employees and the goals of the organization;
- 14 – development of job description for the administrator of the medical center;
- 15 – creation of algorithms for working in an information system;
- 16 – introduction of a regime of increased sanitary treatment in the conditions of the COVID-19 pandemic;
- 17 – implementation of personal protection rules for employees in the context of the COVID-19 pandemic;
- 18 – introduction of rules for limiting the spread of infection in the context of the COVID-19 pandemic;
- 19 – instructing employees on fire safety;
- 20 – instructing employees on terrorist security;
- 21 – instructing employees on the protection of personal data of patients.

центра организацией оказываемых медицинских услуг, так и на оценку сотрудниками медицинской организации модифицированных условий труда.

Направлениями дальнейшего поступательного развития пациент-ориентированных видов и форм деятельности в данной медицинской организации могут быть:

- проведение периодических внутренних аудитов (по плану: планирование, выполнение, контроль, корректировка) для оценки эффективности внутренних организационных процессов;
- применение периодических социологических опросов и/или интервьюирования пациентов для получения полноценной обратной связи и выявления возможных причин неудовлетворенности пациентов;
- расширение организационных возможностей для обучения и развития персонала;
- внедрение дополнительных способов повышения грамотности пациентов по вопросам этико-правового регулирования отношений в медицине.

Конструктивная оптимизация деятельности медицинской организации посредством внедрения принципов пациент-центрированности должна проводиться с использованием комплексного подхода, основанного на международном опыте с применением методологий проектного менеджмента, риск-менеджмента и пациент-ориентированности.

Для определения направлений улучшений наиболее подходящими, релевантными инструментами являются внутренний аудит и проведение опроса пациентов. С целью повышения вовлеченности и лояльности пациентов должны использоваться социологические инструменты получения обратной

информационной связи, а также, в первую очередь, такие организационные технологии, как внедрение регламентов коммуникации с пациентами и их родственниками, информирование пациентов об их законодательно закрепленных правах и обязанностях, оптимизация работы персонала и обеспечение приверженности сотрудников непрерывному обучению и вовлеченности в качественные изменения работы организации.

В качестве основного инструмента для оценки результативности предпринимаемых изменений наиболее точным является проведение на постоянной основе социологических замеров – использование опроса пациентов и интервьюирования сотрудников медицинской организации.

С целью дальнейшего вовлечения сотрудников медицинской организации в процесс внедрения элементов пациент-центрированного подхода – что является ключевым фактором успешной реализации предпринимаемых изменений – рекомендуется:

- корректировка имеющихся и создание актуальных должностных инструкций и регламентов на основе принципов пациент-центрированной деятельности как системообразующей ценности;
- организация обучения персонала принципам пациент-центрированности (в том числе в процессе повышения медико-правовой грамотности сотрудников, разработки индивидуальных планов развития сотрудника на основе сочетания интересов сотрудника и целей развития организации);
- разработка инструментов определения наличия у соискателей пациент-центрированных ценностей (в т.ч. особых опросников, применяемых в процессе локального рекрутинга).

#### Список источников

1. Перепелова О. В., Петрова И. А. Пациент-центрированность при оказании населению медицинских услуг как ценность и принцип деятельности. Менеджер здравоохранения. 2019;(10):12–17.
2. Филатов В. Б., Петрова И. А., Жиляева Е. П., Хуратова Б. Г., Баранова И. Э., Жилинская Е. В. и др. Обеспечение и защита прав пациента в Российской Федерации. Под ред. акад. РАМН О. П. Щепина. М.: ГРАНТЪ, 2002, 158 с.
3. Москвичева Л. И., Петрова И. А. Оценка медико-правовых компетенций врачей (на основе анкетирования практикующих врачей Москвы). Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко. 2020;(3):12–19. <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2020.03.002>
4. Москвичева Л. И., Петрова И. А. Организационные технологии конфликт-менеджмента в повседневной практике врача. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2020;(7-8):64–70. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202007-08064-070>
5. Through the Patient's Eyes: Understanding and Promoting Patient-Centered Care. American Journal of Health-System Pharmacy. 1995 Jan 1;52(1):122. <https://doi.org/10.1093/ajhp/52.1.122>
6. Constand MK, MacDermid JC, Dal Bello-Haas V, Law M. Scoping review of patient-centered care approaches in healthcare. BMC Health Serv Res. 2014 Jun 19;14:271. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-271>
7. The Joint Commission. Primary Care Medical Home Philosophy. Интернет-источник: <https://www.jointcommission.org/accreditation-and-certification/certification/certifications-by-setting/hospital-certifications/primary-care-medical-home-certification/>, Дата обращения: 15.11.2021.

8. Scarpetta S. The G7 Primary Health Care Universal Knowledge Initiative: A welcome step for patient-centred health care. 2019 [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/06a3d092-en.pdf?expires=1581608656&id=id&accname=guest&checksum=A6AFE49332A21F28BE93CD36B755C93B>, Дата обращения: 15.11.2021.
9. Realising the Full Potential of Primary Health Care. OECD [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://www.oecd.org/health/health-systems/OECD-Policy-Brief-Primary-Health-Care-May-2019.pdf>, Дата обращения: 15.11.2021.
10. Cabanal J. Patient-centred policies must be centred on healthcare workers too. 2018 [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/bec37ac0-en.pdf?expires=1581602040&id=id&accname=guest&checksum=5201852463A839A-33C3AC06E21C19098>, Дата обращения: 15.11.2021.
11. Scarpetta S. The G7 Primary Health Care Universal Knowledge Initiative: A welcome step for patient-centred health care. 2019 [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/06a3d092-en.pdf?expires=1581608656&id=id&accname=guest&checksum=A6AFE49332A21F28BE93CD36B755C93B>, Дата обращения: 15.11.2021.

#### References

1. Peregelova OV, Petrova IA. Patient-centrality in the provision of medical services to the population as a value and principle of activity. *Health care manager*. 2019;(10):12–17. (In Russ.).
2. Filatov VB, Petrova IA, Zhilyaeva EP, Huratova BG, Baranova IE, Zhilinskaya EV, et al. Ensuring and protecting the rights of the patient in the Russian Federation. Ed. by acad. RAMS O. P. Shchepina. Moscow: GRANT, 2002, 158 p. (In Russ.).
3. Moskvicheva LI, Petrova IA. Assessment of legal competence of doctors (based on a survey of practitioners in Moscow). *Bulletin of the N. A. Semashko National Research Institute of Public Health*. 2020;(3):12–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2020.03.002>
4. Moskvicheva LI, Petrova IA. Organizational technologies of conflict management in doctor practice. *Problems of Standardization in Health Care*. 2020;(7-8):64–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.26347/1607-2502202007-08064-070>
5. Through the Patient's Eyes: Understanding and Promoting Patient-Centered Care. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1995 Jan 1;52(1):122. <https://doi.org/10.1093/ajhp/52.1.122>
6. Constand K. M., MacDermid J.C., Bello-Haas V.D., Law M. Scoping review of patient-centered care approaches in healthcare. *BMC health services research*. 2014;14(1):271. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-271>
7. The Joint Commission. Primary Care Medical Home Philosophy. Available at: <https://www.jointcommission.org/accreditation-and-certification/certification/certifications-by-setting/hospital-certifications/primary-care-medical-home-certification/>, Accessed: 15.11.2021.
8. Scarpetta S. The G7 Primary Health Care Universal Knowledge Initiative: A welcome step for patient-centred health care. 2019 [Electronic resource]. Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/06a3d092-en.pdf?expires=1581608656&id=id&accname=guest&checksum=A6AFE49332A21F28BE93CD36B755C93B>, Accessed: 15.11.2021.
9. Realising the Full Potential of Primary Health Care. OECD [Electronic resource]. Available at: <http://www.oecd.org/health/health-systems/OECD-Policy-Brief-Primary-Health-Care-May-2019.pdf>, Accessed: 15.11.2021.
10. Cabanal J. Patient-centred policies must be centred on healthcare workers too. 2018 [Electronic resource]. Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/bec37ac0-en.pdf?expires=1581602040&id=id&accname=guest&checksum=5201852463A839A-33C3AC06E21C19098>, Accessed: 15.11.2021.
11. Scarpetta S. The G7 Primary Health Care Universal Knowledge Initiative: A welcome step for patient-centred health care. 2019 [Electronic resource]. Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/06a3d092-en.pdf?expires=1581608656&id=id&accname=guest&checksum=A6AFE49332A21F28BE93CD36B755C93B>, Accessed: 15.11.2021.

#### Информация об авторах:

Москвичева Людмила Ивановна ✉ – врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>, SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695, Scopus Author ID: 57194061497

Генюш Юлия Сергеевна – главный специалист отдела развития медицинских проектов управления развития Фонда ММК, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-7515>

Петрова Ирина Анатольевна – к.филос.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9034-4226>, SPIN: 3314-2024, AuthorID: 817949

#### Information about authors:

Liudmila I. Moskvicheva ✉ – MD, oncologist at the ultrasound department, P. A. Herzen MNIOI – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>, SPIN: 8321-3464, AuthorID: 861695, Scopus Author ID: 57194061497

Yuliya S. Genyush – head specialist of medical projects development department, Moscow International Medical Cluster, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-7515>

Irina A. Petrova – PhD, leading researcher, N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9034-4226>, SPIN: 3314-2024, AuthorID: 817949

---

**Вклад авторов:**

Москвичева Л. И., Генюш Ю. С. – разработка дизайна исследования, проведение исследования, сбор и обработка материала, написание текста;

Петрова И. А. – разработка дизайна исследования, научное рецензирование.

---

**Authors contribution:**

Moskvicheva L. I., Geniush Yu. S. – development of research design, conducting research, collecting and processing material, writing the text; Petrova I. A. – research design development, scientific review.



# ИЕРАРХИЯ ТРУДОВЫХ МОТИВОВ РАЗЛИЧНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП СОТРУДНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

А. В. Кукурика<sup>1</sup>✉, Е. И. Юровская<sup>2</sup>

1. Макеевский городской противотуберкулезный диспансер, г. Макеевка, Украина

2. Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина

✉ [nastya\\_kukurika@mail.ru](mailto:nastya_kukurika@mail.ru)

## Резюме

Повышение производительности, качества и доступности медицинских услуг напрямую зависит от эффективности мотивационных механизмов управления персоналом. Несмотря на достаточный эмпирический и практический опыт в сфере управления кадровыми ресурсами здравоохранения, не часто встречаются данные о сравнении мотивации труда среди различных профессиональных категорий медицинского персонала. В статье проанализированы основные трудовые мотивы медицинских сестер и врачей, выявлены различия в мотивационных профилях данных категорий работников.

**Цель исследования.** Изучение и сравнение мотивации труда врачей и среднего медицинского персонала бюджетных учреждений здравоохранения, оказывающих фтизиатрическую помощь населению.

**Материалы и методы.** Проведен социологический опрос по бланку анкеты, содержащей вопросы для изучения трудовой мотивации работников здравоохранения. В исследовании приняли участие сотрудники различных профессиональных категорий государственных медицинских учреждений – Республиканской клинической туберкулезной больницы и Городского противотуберкулезного диспансера г. Макеевки. Трудовые мотивы структурированы в 3 блока: материальные, социально-психологические и индивидуальные.

**Результаты.** В подавляющем большинстве врачи и средний медицинский персонал государственных учреждений здравоохранения фтизиатрического профиля в равной мере удовлетворены выполняемой работой. Для каждой категории медицинских кадров выявлены наиболее значимые трудовые мотивы. Для среднего медицинского персонала на первое место вышел фактор материальной мотивации, однако удобный график труда, отношения с начальством и благоприятный психоэмоциональный климат составили пятерку наиболее значимых трудовых мотивов. На врачей большее воздействие оказывают индивидуальные и социально-психологические мотивы: самореализация и профессиональный интерес занимают лидирующие позиции, оплата труда, отношения с коллегами и помочь пациентам оказывают комплексное воздействие на деятельность врачей.

**Заключение.** В данном исследовании подтверждается принцип полимотивации всех категорий работников, поэтому модернизация мотивационной среды должна осуществляться с учетом групповой принадлежности, индивидуальных особенностей, предпочтений и личностных качеств сотрудников. Персонал-ориентированная система мотивации медицинских кадров решит большинство проблем, с которыми сталкивается сфера здравоохранения современных условиях меняющихся рыночных отношений.

## Ключевые слова:

трудовые мотивы, здравоохранение, медицинский персонал, врач, медицинская сестра

## Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна – врач-фтизиатр, Макеевский городской противотуберкулезный диспансер, г. Макеевка, Украина.

Адрес: 86112, Украина, г. Макеевка, Сормовская ул., д. 7

E-mail: [nastya\\_kukurika@mail.ru](mailto:nastya_kukurika@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3383-7723>

SPIN: 7973-8162, AuthorID: 1107793

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Для цитирования:

Кукурика А. В., Юровская Е. И. Иерархия трудовых мотивов различных профессиональных групп сотрудников медицинских учреждений. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 171-179. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-13>

Статья поступила в редакцию 03.01.2022; одобрена после рецензирования 04.08.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Кукурика А. В., Юровская Е. И., 2022.

## HIERARCHY OF LABOR MOTIVES OF DIFFERENT PROFESSIONAL GROUPS OF EMPLOYEES OF MEDICAL INSTITUTIONS

A. V. Kukurika<sup>1✉</sup>, E. I. Iurovskaia<sup>2</sup>

1. Makeevka Municipal TB Dispensary, Makeyevka, Ukraine  
2. Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine  
✉ nastya\_kukurika@mail.ru

### Abstract

Improving the productivity, quality and availability of medical services directly depends on the effectiveness of motivational mechanisms for personnel management. Despite the sufficient empirical and practical experience in the field of health workforce management, data on the comparison of labor motivation among different professional categories of medical personnel are not often found. The article analyzes the main labor motives of nurses and doctors, reveals the differences in the motivational profiles of these categories of workers.

**Purpose of the study.** Is to study and compare the motivation of doctors and nurses from budgetary healthcare institutions providing TB care to the population.

**Materials and methods.** A sociological survey was conducted using a questionnaire form containing questions to study the labor motivation of healthcare workers. The study involved employees of various professional categories of public medical institutions – the Republican Clinical Tuberculosis Hospital and the Makeevka Municipal TB Dispensary. Labor motives are structured into 3 blocks: material, socio-psychological and individual.

**Results.** In the overwhelming majority, doctors and nursing staff of public health care institutions with a phthisiology profile are equally satisfied with the work they do. The most significant labor motives were identified for each category of medical personnel. For paramedical personnel, the factor of material motivation came out on top, but a convenient work schedule, relationships with superiors and a favorable psychoemotional climate made up the five most significant work motives. Physicians are more influenced by individual and socio-psychological motives: self-realization and professional interest are in the lead, remuneration, relationships with colleagues and patient care have a complex effect on the activities of doctors.

**Conclusion.** This study confirms the principle of polymotivation of all categories of employees, therefore, the modernization of the motivational environment should be carried out taking into account group affiliation, individual characteristics, preferences and personal qualities of employees. Personnel-oriented system of motivation of medical personnel will solve most of the problems faced by the healthcare sector in today's changing market relations.

### Keywords:

labor motives, healthcare, medical staff, physician, nurse

### For correspondence:

Anastasiya V. Kukurika – phthisiatrician, Makeevka Municipal TB Dispensary, Makeyevka, Ukraine.

Address: 7 Sormovskaya str., Makeyevka 86112, Ukraine

E-mail: nastya\_kukurika@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3383-7723>

SPIN: 7973-8162, AuthorID: 1107793

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Kukurika A. V., Iurovskaia E. I. Hierarchy of labor motives of different professional groups of employees of medical institutions. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 171-179. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-13>

The article was submitted 03.01.2022; approved after reviewing 04.08.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Кадровые ресурсы являются наиболее важной составляющей частью любой системы здравоохранения и имеют решающее значение в оказании качественной медицинской помощи населению [1]. Повышение производительности, качества и доступности медицинских услуг напрямую зависит от эффективности мотивационных механизмов управления персоналом [2]. В основе мотивационной политики лежат множество теорий и методик, однако выявлены ключевые принципы относительно сотрудников здравоохранения [3]:

- мотивацию следует рассматривать как мультифакторный показатель;
- прямое объективное измерение мотивации как психологического состояния затруднено;
- опосредованные показатели мотивации могут быть определены по субъективным оценкам посредством социологического опроса;
- относительная значимость факторов мотивации различается в зависимости от профессионально-должностного статуса, профиля деятельности, гендерно-половых характеристик, этапа карьеры и поколения.

Взгляд на систему мотивации в сфере здравоохранения находит отражение в работах множества авторов. Основным стимулирующим фактором для работников отечественного здравоохранения является экономический, что отличается от наиболее распространенных мировых систем [4; 5]. В зарубежных источниках прослеживается доминирование нематериальных факторов:

личностного и профессионального развития, коммуникативных процессов в коллективе, предоставленные возможности участвовать в процессах принятия решений и управления [6–13]. Согласно данным литературы, в большинстве отечественных исследований последних лет наблюдается тенденция к полимотивации, когда материальные трудовые мотивы занимают приоритетное место наряду с нематериальными [14–19].

Несмотря на достаточный эмпирический и практический опыт в сфере управления кадровыми ресурсами здравоохранения, не часто встречаются данные о сравнении мотивации труда среди различных профессиональных категорий медицинского персонала.

**Цель исследования:** изучение и сравнение мотивации труда врачей и среднего медицинского персонала

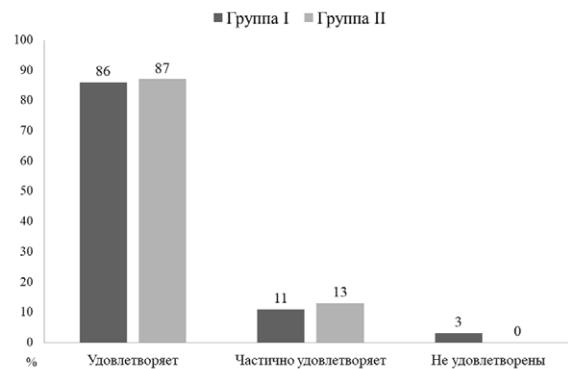


Рис. 1. Удовлетворенность трудовой деятельностью медицинских работников.

Fig. 1. Job satisfaction of medical workers.

Таблица 1. Блок материальных трудовых мотивов  
Table 1. Block of material labor motives

Материальные трудовые мотивы / Material labor motives	I группа / Goup I (n = 110)	II группа / Goup II (n = 75)	Критерий / Fisher criteria
<b>Фишера</b>			
Достойная заработка / Decent salary	102 (92,7 %)	67 (89,3 %)	0,8
Доплата, премии за дополнительную работу / Additional payment, bonuses for additional work	98 (89,1 %)	65 (86,7 %)	0,5
Санитарно-гигиенические условия и техническая оснащенность рабочего места / Sanitary and hygienic conditions and technical equipment of the workplace	68 (61,8 %)	53 (70,7 %)	1,25
Привилегии в виде дополнительного отпуска, путевок, корпоративов / Privileges in the form of additional vacations, vouchers, corporate parties	20 (18,2 %)	13 (17,3 %)	0,15
Повышение квалификации, обучение, профессиональная переподготовка / Professional development, training, professional retraining	14 (12,7 %)	23 (30,7 %)	2,97*

Примечание: \* – достоверность различий.  
Note: \* – reliability of differences.

сонала бюджетных учреждений здравоохранения, оказывающих фтизиатрическую помощь населению.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – система мотивации учреждения здравоохранения, предмет исследования – трудовые мотивы, единица наблюдения – медицинский сотрудник. Базы исследования – Республиканская клиническая туберкулезная больница и Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки. Объем исследования составил 185 респондентов различных категорий: в I группу включены 110 медицинских сестер, во II группу – 75 врачей. Трудовые мотивы структурированы в 3 блока: материальные, социально-психологические и индивидуальные. Методы исследования – социологический опрос по бланку анкеты, содержащей вопросы для изучения трудовой мотивации работников здравоохранения, и статистическая обработка данных, оценка различий показателей проводилась с помощью критерия Фишера, значения считались достоверными при критическом значении  $\geq 1,64$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре сотрудников превалировали женщины (100 % и 91 % в I и II группах, соответственно). В обеих группах преобладал персонал возрастной категории от 31 до 50 лет (56 % и 62,5 %, соответственно). В подавляющем большинстве врачи и средний медицинский персонал государственных учреждений здравоохранения фтизиатрического профиля в равной мере удовлетворены выполняемой работой (86 % и 87 %, соответственно), удовлетворенность трудом может быть оценена, как высокая (рис. 1).

Изучены мотивационные установки медицинских работников. Для определения роли и структуры мотивов в реальной повседневной деятельности медицинских работников респондентам предложен выбор наиболее значимых для них мотивов к эффективной деятельности.

Изучены материальные трудовые мотивы (табл. 1). В обеих группах первостепенное значение имеют оплата труда (92,7 % и 89,3 %), доплата, соответствующая уровню занятости (89,1 % и 86,7 %), благоприятные условия труда, в т.ч. техническая оснащенность рабочего места (61,8 % и 70,7 %). Привилегии от учреждения здравоохранения практически не оказывают влияния на сотрудников (18,2 % и 17,3 %). Треть анкетируемых из II группы считают стимулом обучение, повышение квалификации, профессиональную переподготовку (критерий Фишера = 2,97), что может быть обусловлено индивидуальными потребностями самореализации и карьерного роста, которые менее выражены среди среднего медицинского персонала.

Выявлены социально-психологические трудовые мотивы (табл. 2). Анкетирование показало достоверные различия среди сотрудников: во II группе преобладали отношения с руководителем (92 %), коллегами (89,3 %) и помощь пациентам (88 %). Более половины работников I группы выбрали в качестве трудового мотива низкий уровень ответственности (критерий Фишера = 3,3), что можно связать с психологическим профилем среднего медицинского персонала. Для врачей мотив взаимоотношений с коллегами занимает место ближе к центру значимости, что характеризует тенденцию к сплоченности коллектива в подразделениях [20; 21]. Мотив благоприятного психоэмоционального климата в виде низкого уровня стресса имел одинаковую значимость в обеих группах.

Рассмотрены индивидуальные трудовые мотивы (табл. 3). В обеих группах сотрудники отдали предпочтение удобному графику работы (88,2 % и 90,7 %,

**Таблица 2. Блок социально-психологических трудовых мотивов**  
**Table 2. Block of social and psychological labor motives**

Социально-психологические трудовые мотивы / Socio-psychological work motives	I группа / Group I (n = 110)	II группа / Group II (n = 75)	Критерий Фишера / Fisher criteria
Отношения с руководителем / Relationship with the chief	86 (78,2 %)	69 (92 %)	2,66*
Отношения в коллективе / Relationships among the staff	78 (70,9 %)	67 (89,3 %)	3,16*
Помощь пациентам / Patient care	54 (49,1 %)	66 (88 %)	5,89*
Низкий уровень стресса / Low stress level	84 (76,4 %)	57 (76 %)	0,06
Низкий уровень ответственности / Low level of responsibility	65 (59,1 %)	26 (34,7 %)	3,3*

Примечание: \* – достоверность различий.

Note: \* – reliability of differences.

соответственно). Такие параметры, как соответствие выполняемой работы личным качествам, самостоятельность принятия решений, возможность самореализации, карьерного роста и разнообразие выполняемой работы более важны для представителей II группы. Для врачей ярко выраженные индивидуальные мотивы определяют профессиональный интерес к выбранной специальности и внутренние стимулы к труду [22; 23], достигнутое удовлетворение профессиональной деятельностью подкрепляет связанные с ним личные ценности и мотивы [24].

На основании проведенного исследования составлена карта трудовых мотивов сотрудников (рис. 2).

Для каждой категории медицинских кадров выявлены наиболее значимые трудовые мотивы. Для среднего медицинского персонала таковыми являются:

1. Достойная заработка плата (93 %);
2. Доплата за дополнительную работу (89 %);
3. Гибкий график работы (88 %);
4. Отношения с руководителем (78 %);
5. Низкий уровень стресса (75 %).

Для медицинских сестер на первое место вышел фактор материальной мотивации, однако удобный график труда, отношения с начальством и благоприятный психоэмоциональный климат составили

Таблица 3. Блок индивидуальных трудовых мотивов  
Table 3. Block of individual labor motives

Индивидуальные трудовые мотивы / Individual work motives	I группа / Group I (n = 110)	II группа / Group II (n = 75)	Критерий / Fisher criteria Фишера
Гибкий график работы / Flexible working hours	97 (88,2 %)	68 (90,7 %)	0,54
Соответствие работы личным качествам / Flexible work hours	72 (65,5 %)	69 (92 %)	4,56*
Возможность самореализации / The possibility of self-realization	64 (58,2 %)	70 (93,3 %)	5,9*
Самостоятельность в принятии решений / Independence in decision-making	52 (47,3 %)	57 (76 %)	4,02*
Возможность карьерного роста / Career opportunities	46 (41,8 %)	63 (84 %)	6,09*
Разнообразие и творческий подход к выполняемой работе / Diversity and creative approach to the performed work	34 (30,9 %)	47 (62,7 %)	4,33*

Примечание: \* – достоверность различий.

Note: \* – reliability of differences.



Рис. 2. Иерархия трудовых мотивов медицинского персонала.

Fig. 2. Hierarchy of labor motives of medical personnel.

пятерку наиболее значимых, что отмечают некоторые авторы [25; 26].

Доминирующие трудовые мотивы для врачей:

1. Возможность самореализации (93 %);
2. Соответствие работы личным качествам и отношения с руководителем (92 %);
3. Гибкий график работы (91 %);
4. Достойная заработка плата и отношения в коллективе (89 %);
5. Помощь пациентам (88 %).

На врачей большее воздействие оказывают индивидуальные и социально-психологические мотивы. Самореализация, профессиональный интерес занимают лидирующие позиции, оплата труда, отношения с коллегами и альтруизм оказывают комплексное воздействие на деятельность врачей, что соответствует данным исследований [27; 28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях меняющихся рыночных отношений руководителям здравоохранения

необходимо понимать, что мотивирует персонал и различаются ли стимулы в зависимости от профессиональных категорий и типа личности. Поскольку мотивация персонала на текущий момент связана с ситуацией на территории ДНР, результаты исследования тоже могут отличаться от проведения такого сравнительного анализа. В данном исследовании подтверждается принцип полимотивации всех категорий работников, поэтому модернизация мотивационной среды должна осуществляться с учетом групповой принадлежности, индивидуальных особенностей, предпочтений и личностных качеств сотрудников. Все элементы системы мотивации действуют комплексно, усиливая воздействие друг друга, поэтому персонал-ориентированная мотивационная политика решит большинство проблем, с которыми сталкивается сфера здравоохранения. Рост мотивированности медицинского персонала приведет к повышению качества оказания медицинской помощи населению, однако на данный момент основной мотивацией будет обеспечение безопасности в работе сотрудников.

## Список источников

1. World Health Organization. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2016. Доступно по: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250368/9789241511131-eng.pdf?sequence=1>, Дата обращения: 16.07.2022.
2. Мерзлякова С. В., Кулигина Н. В. Исследование связи мотивации и удовлетворенности трудом медицинского персонала. Вестник ЮУрГГПУ. 2019;(4):265–278. <https://doi.org/10.25588/CSPU.2019.11.34.017>
3. Темницкий А. Л. Мотивационная структура профессиональной деятельности медицинских работников России. Мир России. 2021;30(4):30–52. <https://doi.org/10.17323/1811-038X-2021-30-4-30-52>
4. Канева Д. А., Бреусов А. В., Харченко В. В. Развитие мотивационных механизмов в управлении персоналом медицинских организаций различных форм собственности (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. 2018;(5):57–66. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16203>
5. Шамалова Е. В., Ван Ф. Ц., Исламова Г. И. Сравнительная оценка факторов трудовой мотивации сотрудников медицинских учреждений России и Китая. Азимут научных исследований: экономика и управление. 2018;7(3(24)):325–328.
6. Chmielewska M, Stokwizewski J, Filip J, Hermanowski T. Motivation factors affecting the job attitude of medical doctors and the organizational performance of public hospitals in Warsaw, Poland. BMC Health Serv Res. 2020 Jul 29;20(1):701. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05573-z>
7. Kitsios F, Kamariotou M. Job satisfaction behind motivation: An empirical study in public health workers. Heliyon. 2021 Apr;7(4):e06857. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06857>
8. Musinguzi C, Namale L, Rutebemberwa E, Dahal A, Nahiryia-Ntege P, Kekitiinwa A. The relationship between leadership style and health worker motivation, job satisfaction and teamwork in Uganda. J Healthc Leadersh. 2018;10:21–32. <https://doi.org/10.2147/JHL.S147885>
9. Siebenhüner K, Battegay E, Hämmig O. Temporal work stressors and satisfaction with work, life and health among health professionals in Switzerland. Swiss Med Wkly. 2020 Feb 10;150:w20175. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20175>
10. Ayalew F, Kibwana S, Shawula S, Misganaw E, Abosse Z, van Roosmalen J, et al. Understanding job satisfaction and motivation among nurses in public health facilities of Ethiopia: a cross-sectional study. BMC Nurs. 2019;18:46. <https://doi.org/10.1186/s12912-019-0373-8>
11. Rubel MRB, Hung Kee DM, Rimi NN. High-performance work practices and medical professionals' work outcomes: the mediating effect of perceived organizational support. Journal of Advances in Management Research. 2020 Jan 1;18(3):368–391. <https://doi.org/10.1108/JAMR-05-2020-0076>

12. Belrhit Z, Van Damme W, Belalia A, Marchal B. Unravelling the role of leadership in motivation of health workers in a Moroccan public hospital: a realist evaluation. *BMJ Open*. 2020 Jan 2;10(1):e031160. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031160>
13. Huber P, Schubert HJ. Attitudes about work engagement of different generations – A cross-sectional study with nurses and supervisors. *J Nurs Manag*. 2019 Oct;27(7):1341–1350. <https://doi.org/10.1111/jonm.12805>
14. Чирикова А. Е. О мотивации российских врачей: мифы и реалии. *Интеракция. Интервью. Интерпретация*. 2019;11(20):54–76. <https://doi.org/10.19181/inter.2019.20.3>
15. Чирикова А. Е. О полимотивации врачей: уроки реформ. *Мир России*. 2019;28(3):6–26. <https://doi.org/10.17323/1811-038X-2019-28-3-6-26>
16. Давыдов А. Ю., Артемьевна Г. Б., Нагибин О. А. Оценка удовлетворенности условиями труда медицинских работников акушерско-гинекологической службы в сельской местности (на примере Рязанского района). *Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова*. 2019;27(2):237–244. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272237-244>
17. Булагенов Т. А., Жунусов Е. Т., Брузати Л., Берикулы Д., Семенова Ю. М., Даулетьярова М. А. Меры мотивационного воздействия, применяемые для стимулирования труда медицинских работников. *Обзор литературы. Наука и здравоохранение*. 2018;20(6):17–30.
18. Карась Д. В., Данильченко Я. В., Крючков Д. В., Морозова Е. А., Артамонова Г. В. Система менеджмента качества и мотивация персонала. *Медицинский альманах*. 2018;(5(56)):17–20. <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-5-17-20>
19. Костикова А. Ю., Черкасов С. Н. Мотивационные установки руководителей медицинских организаций. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(4):78–80.
20. Артамонова Г. В., Данильченко Я. В., Крючков Д. В., Карась Д. В. Система менеджмента качества и рабочая среда медицинской организации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):62–69. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-62-69>
21. Богатырёва М. Р., Тулитбаева Г. Ф., Халимова К. С. Оценка удовлетворенности трудовой деятельностью сотрудников медицинских учреждений. *Экономика и управление: научно-практический журнал*. 2021;(2(158)):196–201. <https://doi.org/10.34773/EU.2021.2.37>
22. Панчук Е. Ю. К проблеме мотивации труда персонала медицинского учреждения. *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Психология*. 2017;20:44–53.
23. Korlén S, Essén A, Lindgren P, Amer-Wahlin I, von Thiele Schwarz U. Managerial strategies to make incentives meaningful and motivating. *J Health Organ Manag*. 2017 Apr 10;31(2):126–141. <https://doi.org/10.1108/JHOM-06-2016-0122>
24. Марин Е. Б., Цой С. Ю. Ценностно-мотивационные факторы удовлетворенности трудом сотрудников системы здравоохранения. *Вестник Кемеровского государственного университета*. 2019;21(3):726–740. <https://doi.org/10.21603/2078-8975-2019-21-3-726-740>
25. Черкасов С. Н., Костикова А. Ю., Близнюк Н. А. Удовлетворенность медицинских сестер государственных медицинских учреждений. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н. А. Семашко*. 2018;(2):67–70.
26. Евстигнеев С. В., Васильев В. В. Анализ мнения среднего медицинского персонала об удовлетворенности работой и качестве оказываемой медицинской помощи. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2016;4(40):79–93. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2016-4-9>
27. Шамалова Е. В., Глухова М. И., Баннов М. В. Оценка влияния элементов системы управления персоналом на уровень мотивации сотрудников в государственных медицинских учреждениях. *Ученые записки Российской академии предпринимательства*. 2017;16(2):195–211.
28. Данильченко Я. В., Карась Д. В., Попсуйко А. Н., Артамонова Г. В. Удовлетворенность медицинского персонала – удовлетворенность пациента качеством помощи: есть ли связь? Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2020;66(3):2. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-3-2>

#### References

1. World Health Organization. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2016. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250368/9789241511131-eng.pdf?sequence=1>, Accessed: 16.07.2022.
2. Merzlyakova SV, Kuligina NV. Research of the connection of motivation and labour satisfaction of healthcare personnel. *Vestnik YUUrGPU*, 2019;(4):265–278. (In Russ.). <https://doi.org/10.25588/CSPU.2019.11.34.017>
3. Temnitskiy AL. The Motivational Structure of Healthcare Professionals in Russia. *The World of Russia Journal*. 2021;30(4):30–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17323/1811-038X-2021-30-4-30-52>
4. Kaneva DA, Breusov AV, Harchenko VV. Development of motivational mechanisms in human resource management of the medical organizations of various forms of ownership (literature review). *Journal of New Medical Technologies, Edition*. 2018;(5):57–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16203>

5. Shamalova EV, Van FT, Islamova GI. Comparative assessment of factors of labor motivation of employees of medical institutions of Russia and China. *Azimuth of Scientific Research: Economics and Administration*. 2018;7(3(24)):325–328. (In Russ.).
6. Chmielewska M, Stokwizewski J, Filip J, Hermanowski T. Motivation factors affecting the job attitude of medical doctors and the organizational performance of public hospitals in Warsaw, Poland. *BMC Health Serv Res*. 2020 Jul 29;20(1):701. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05573-z>
7. Kitsios F, Kamariotou M. Job satisfaction behind motivation: An empirical study in public health workers. *Heliyon*. 2021 Apr;7(4):e06857. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06857>
8. Musinguzi C, Namale L, Rutebemberwa E, Dahal A, Nahirya-Ntege P, Kekitinwa A. The relationship between leadership style and health worker motivation, job satisfaction and teamwork in Uganda. *J Healthc Leadersh*. 2018;10:21–32. <https://doi.org/10.2147/JHL.S147885>
9. Siebenhüner K, Battegay E, Hämmig O. Temporal work stressors and satisfaction with work, life and health among health professionals in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2020 Feb 10;150:w20175. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20175>
10. Ayalew F, Kibwana S, Shawula S, Misganaw E, Abosse Z, van Roosmalen J, et al. Understanding job satisfaction and motivation among nurses in public health facilities of Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Nurs*. 2019;18:46. <https://doi.org/10.1186/s12912-019-0373-8>
11. Rubel MRB, Hung Kee DM, Rimi NN. High-performance work practices and medical professionals' work outcomes: the mediating effect of perceived organizational support. *Journal of Advances in Management Research*. 2020 Jan 1;18(3):368–391. <https://doi.org/10.1108/JAMR-05-2020-0076>
12. Belrhit Z, Van Damme W, Belalia A, Marchal B. Unravelling the role of leadership in motivation of health workers in a Moroccan public hospital: a realist evaluation. *BMJ Open*. 2020 Jan 2;10(1):e031160. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031160>
13. Huber P, Schubert HJ. Attitudes about work engagement of different generations – A cross-sectional study with nurses and supervisors. *J Nurs Manag*. 2019 Oct;27(7):1341–1350. <https://doi.org/10.1111/jonm.12805>
14. Chirikova AE. On the motivation of Russian Doctors: Myths and Realities. *Interaction. Interview. Interpretation*. 2019;11(20):54–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.19181/inter.2019.20.3>
15. Chirikova AE. On Polymotivating Doctors: Lessons from Reform. *The World of Russia Journal*. 2019;28(3):6–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17323/1811-038X-2019-28-3-6-26>
16. Davydov AYu, Artemieva GB, Nagibin OA. Assessment of satisfaction of medical workers of obstetric services of rural areas with working conditions (on example of Ryazan region). I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2019;27(2):237–244. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272237-244>
17. Bulegenov TA, Zhunussov YeT, Brusati L, Berikuly D, Semenova YuM, Dauletyarova MA. Motivational measures applied to promote the work of medical workers: literary review. *Science & Healthcare*. 2018;20(6):17–30. (In Russ.).
18. Karas DV, Danilchenko YaV, Kryuchkov DV, Morozova EA, Artamonova GV. Quality management system and staff motivation. *Medical Almanac*. 2018;(5(56)):17–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-5-17-20>
19. Kostikova AYu, Cherkasov SN. Motivational unit of the heads of medical organization. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2017;19(4):78–80. (In Russ.).
20. Artamonova GV, Danilchenko YuV, Kruchkov DV, Karas DV. Quality management system and work environment in a medical center. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4):62–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-62-69>
21. Bogatyrova MR, Tulitbayeva GF, Khalimova KS. Assessment of Job Satisfaction of Employees of Medical Institution. *Economics and Management: a Scientific and Practical Journal*. 2021;(2(158)):196–201. (In Russ.).
22. Panchuk EYu. To the problem of labor motivation of the personnel of a medical institution. *News of Irkutsk State University. Series: Psychology*. 2017;20:44–53. (In Russ.). [http://izvestia\\_psy.isu.ru/ru/index.html](http://izvestia_psy.isu.ru/ru/index.html)
23. Korlén S, Essén A, Lindgren P, Amer-Wahlin I, von Thiele Schwarz U. Managerial strategies to make incentives meaningful and motivating. *J Health Organ Manag*. 2017 Apr 10;31(2):126–141. <https://doi.org/10.1108/JHOM-06-2016-0122>
24. Marin EB, Tsoy SYu. Value-Motivational Factors of Job Satisfaction in Public Health Care Workers. *Bulletin of Kemerovo State University*. 2019;21(3):726–740. (In Russ.). <https://doi.org/10.21603/2078-8975-2019-21-3-726-740>
25. Cherkasov SN, Kostikova AYu, Bliznyuk NA. Satisfaction of nurses of state medical institutions. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2018;(2):67–70. (In Russ.).
26. Evstigneev SV, Vasil'ev VV. Analysis of nursing staff's opinions job satisfaction and rendered medical aid quality. *News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences*. 2016;4(40):79–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2016-4-9>
27. Shamalova EV, Glukchova MI, Bannov MV. Assessment of the elements of a personnel management system influence on the level of motivation of employees in the public medical institutions. *Journal of Scientific Notes of the Russian Academy of Entrepreneurship*. 2017;16(2):195–211. (In Russ.).
28. Danilchenko YuV, Karas DV, Popsuyko AN., Artamonova GV. Satisfaction of medical staff and satisfaction of patients with quality of care: is there any relationship? *Social Aspects of Population Health* [serial online] 2020;66(3):2. (In Russ.).

**Информация об авторах:**

Кукурика Анастасия Владимировна – врач-фтизиатр, Городской противотуберкулезный диспансер, г. Макеевка, Украина. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3383-7723>, SPIN: 7973-8162, AuthorID: 1107793

Юровская Екатерина Игоревна – врач-фтизиатр, Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4681-550X>, SPIN: 7183-6880, AuthorID: 1132634

**Information about authors:**

Anastasiya V. Kukurika – phthisiatrician, Makeevka Municipal TB Dispensary, Makeyevka, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3383-7723>, SPIN: 7973-8162, AuthorID: 1107793

Ekaterina I. Yurovskaya – phthisiatrician, Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4681-550X>, SPIN: 7183-6880, AuthorID: 1132634

**Вклад авторов:**

Кукурика А. В. – идея, концепция и дизайн исследования, разработка методологии, анализ и интерпретация данных, написание текста, обработка материала, подготовка статьи, редактирование, оформление библиографии;

Юровская Е. И. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

**Authors contribution:**

Kukurika A. V. – idea, concept and design of the study, methodology development, data analysis and interpretation, text writing, material processing, article preparation, editing, bibliography design;

Yurovskaya E. I. – collection and processing of the material, analysis and interpretation of the data, preparation of an article.



## ВОСПРИЯТИЕ КУЛЬТУРЫ БЕЗОПАСНОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИМИ СОТРУДНИКАМИ ГЕРМАНИИ И РОССИИ

К. Н. Царанов<sup>✉</sup>

МГУУ Правительства Москвы им. Ю. М. Лужкова, г. Москва, Российская Федерация

<sup>✉</sup> kn.tsaranov@gmail.com

### Резюме

**Цель исследования.** Сравнить восприятие культуры безопасности организации медицинскими сотрудниками Германии и России.

**Материалы и методы.** В исследовании, осуществленном в Германии (Bohmann F. O. и др.), применялся оригинальный «Опросник отношения к безопасности (SAQ)». На российской выборке применялась адаптированная и валидизированная русскоязычная версия опросника (Царанов К. Н. и др.).

**Результаты.** По показателю «стаж работы» среди медиков Германии распределение результатов анкетирования показало более высокие результаты по всем исследуемым показателям, кроме «Распознавание (понимание) стресса» в группе медиков, чей стаж превышает 5 лет. Среди медиков российской клиники более высокие результаты в оценке наблюдаются по всем факторам, кроме «Восприятие менеджмента/руководства», в группе испытуемых, чей опыт профессиональной деятельности менее 5 лет.

По показателю «профессиональная позиция» среди медиков Германии распределение результатов анкетирования показало более высокие результаты по всем исследуемым показателям в группе «врачи». В России средний медицинский персонал выше оценивает «Рабочие условия», врачи более высоко оценивают «Атмосферу командной работы», «Атмосферу безопасности» и «Распознавание (понимание) стресса», наблюдается совпадение результатов средних значений в обеих группах по шкалам «Удовлетворенность работой» и «Восприятие менеджмента/руководства».

Отделение нейрорадиологии по сравнению с отделением неврологии клиник Германии более высоко оценивает культуру безопасности организации по факторам «Атмосфера командной работы», «Атмосфера безопасности», «Удовлетворенность работой» и «Рабочие условия». Совпадение с результатами средних значений в обеих группах наблюдается по фактору «Восприятие менеджмента/руководства». В России самые высокие показатели по большинству факторов: «Атмосфера безопасности», «Удовлетворенность работой», «Восприятие менеджмента/руководства», «Рабочие условия» показали сотрудники приемно-диагностического отделения. Низкие показатели выявлены по факторам «Атмосфера командной работы» и «Атмосфера безопасности» среди сотрудников инфекционного отделения, «Распознавание и понимание стресса» – отделений реанимации и интенсивной терапии и ожогового.

**Заключение.** Выявлены значимые различия по показателям «стаж профессиональной деятельности», «профессиональная позиция» и «отделение работы» среди сотрудников медицинских клиник России и Германии. Полученные результаты позволяют определить таргетные точки для разработки программы развития медицинской организации, направленные на повышение уровня оценки культуры безопасности медицинской организации.

### Ключевые слова:

культура безопасности, восприятие, медицинские организации, сотрудники, Россия, Германия

### Для корреспонденции:

Царанов Константин Николаевич – к.м.н., начальник Управления развития отраслевых образовательных программ Центра развития здравоохранения и социальной сферы, ГАОУ ВО «МГУУ Правительства Москвы им. Ю. М. Лужкова», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 107045, Российская Федерация, г. Москва, ул. Сретенка, 28

E-mail: tsaranov.researcher@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7245-080X>

SPIN: 4337-6799, AuthorID: 1062231

ResearcherID: AAR-3892-2020

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Царанов К. Н. Восприятие культуры безопасности организации медицинскими сотрудниками Германии и России. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 180-191. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-14>

Статья поступила в редакцию 14.06.2022; одобрена после рецензирования 27.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Царанов К. Н., 2022.

## PERCEPTION OF THE ORGANIZATION'S SAFETY CULTURE BY MEDICAL STAFF IN GERMANY AND RUSSIA

K. N. Tsaranov✉

Moscow State University of the Government of Moscow named after Yu. M. Luzhkov, Moscow, Russian Federation

✉ kn.tsaranov@gmail.com

### Abstract

**Purpose of the study.** To compare the perception of the safety culture of the organisation by medical staff in Germany and Russia.

**Materials and methods.** In the study carried out in Germany (Bohmann F. O. et al.), the original Safety Attitudes Questionnaire (SAQ), was used. The Russian sample, an adapted and validated Russian-language version of the questionnaire was used (Tsaranov K. N. et al.).

**Results.** According to the indicator "Experience of work" among German medical workers, the results of the questionnaire showed higher results for all of the studied indicators except "Stress recognition" in the group of medics with more than 5 years of work experience. Among Russian medics higher results were observed in the group of respondents with less than 5 years of work experience except for the "Perceptions of management".

For the indicator "professional position" among medics in Germany, the results of the questionnaire showed higher results for all of the studied indicators in the group of medics who occupy the professional position of "physician". In Russia nursing staff score higher on the "Working conditions" factor, while physicians score higher on "Teamwork climate", "Safety climate" and "Stress recognition", showed a coincidence of results on "Job satisfaction" and "Perceptions of management" scales.

The neuroradiology department scores higher than the neurology department of German clinics on the factors "Teamwork climate", "Safety climate", "Job satisfaction" and "Working conditions". The coincidence with the results of the mean values in both groups is observed for the factor "Perceptions of management". Russia has the highest scores for most of the factors: "Safety climate", "Job satisfaction", "Perceptions of management" and "Working conditions" were shown by the staff in the reception and diagnostic department. Low scores were found for the factors "Teamwork climate" and "Safety climate" among staff in the infectious diseases department, and "Stress recognition" in the intensive care and combustiology departments.

**Conclusion.** Significant differences were revealed according to the indices "length of professional experience", "professional position" and "department of work" among employees of medical clinics in Russia and Germany. The results enable the identification of target points for the design of a medical organisation development program aimed at increasing the level of evaluation of the safety culture of a medical organisation.

### Keywords:

safety culture, perception, medical organizations, employees, Russia, Germany

### For correspondence:

Konstantin N. Tsaranov – Cand. Sci. (Med.), head of the department for the Development of Sectoral Educational Programs of the Center for the Development of Healthcare and Social Sphere of the Moscow State University of the Government of Moscow named after Yu. M. Luzhkov, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

Address: 28 Sretenka str., Moscow, 107045, Russian Federation

E-mail: tsaranov.researcher@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7245-080X>

SPIN: 4337-6799, AuthorID: 1062231

ResearcherID: AAR-3892-2020

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Tsaranov K. N. Perception of the organization's safety culture by medical staff in Germany and Russia. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 180-191. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-14>

The article was submitted 14.06.2022; approved after reviewing 27.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы произошел значительный сдвиг в отношении пациентов к качеству предоставляемых медицинских услуг, а также в отношении безопасности пациентов при получении медицинской помощи.

По данным Всемирной организации здравоохранения, «нежелательные явления, вызванные небезопасным оказанием медицинской помощи, являются одной из десяти основных причин смерти и инвалидности во всем мире» [1].

Анализ культуры безопасности медицинской организации является одной из составляющих требований сертификации Международной объединённой комиссии (Joint Commission International) [2] и сертификации человекоцентричного ухода Person-Centered Care Certification® компании Planetree International [3].

Одним из инструментов оценки отношения сотрудников медицинской организации к безопасности пациентов является «Анкета отношения к безопасности»

(Safety Attitudes Questionnaire – SAQ), разработанная научно-практическим центром экспертизы безопасности пациентов университета штата Техас, США [4], широко используемая в клиниках США, переведенная и валидированная для использования в медицинских организациях других стран, таких как Китай [5–7], Норвегия [8], Дания [9], Швейцария [10], Албания [11], Грузия [12], Финляндия [13], Нидерланды [14].

В российской практике описаны примеры оценки культуры безопасности в медицинских учреждениях [15] и описаны имеющиеся за рубежом методологические подходы к оценке культуры безопасности в медицинских организациях [16], а также накоплено значительное количество работ, раскрывающих различные аспекты взаимодействия врача и пациентов в медицинской практике, среди которых коммуникации врачей и пациентов в социальных сетях [17]; особенности профессионального взаимодействия [18]; самосохранительное поведение пациентов [19]; модели взаимодействия [20]; отношения по поводу

Таблица 1. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно продолжительности профессионального опыта медицинского персонала в Германии (средние значения)

Table 1. Results of the assessment of the organization's safety culture regarding the duration of professional experience of medical personnel in Germany (average values)

	Менее 5 лет / Less than 5 years	Более 5 лет / More than 5 years
Атмосфера командной работы / Teamwork climate	3,7	4,0
Атмосфера безопасности / Safety climate	3,2	3,6
Удовлетворенность работой / Job satisfaction	3,9	4,0
Распознавание (понимание) стресса / Stress recognition	4,0	3,9
Восприятие менеджмента/руководства / Perceptions of management	3,0	3,0
Рабочие условия / Working conditions	3,0	3,4

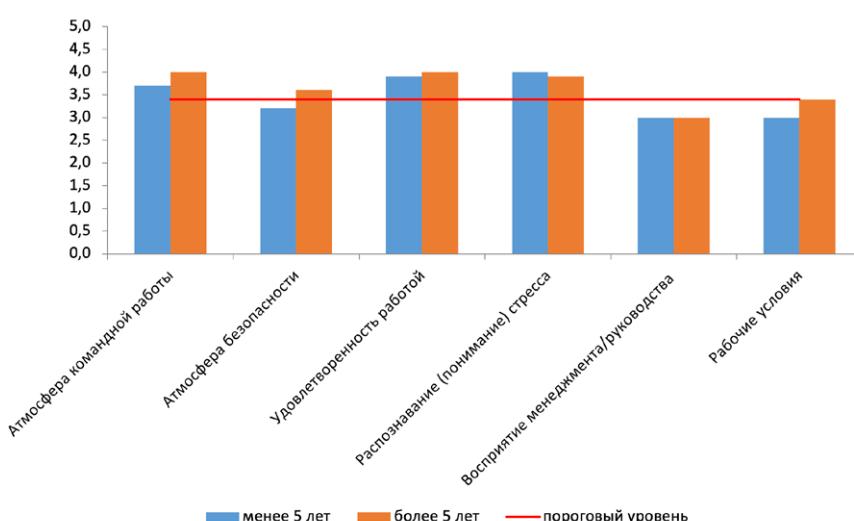


Рис. 1. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно продолжительности профессионального опыта медицинского персонала в Германии (средние значения). Красная линия отражает предложенный пороговый ориентир в 3,4 балла.

Fig. 1. The results of the assessment of the safety culture of the organization regarding the duration of professional experience of medical personnel in Germany (average values). The red line reflects the proposed threshold of 3.4 points.

выбора/определения содержания лечения и отношений по поводу оплаты лечения пациентами [21].

Учитывая широкий интерес общественности к вопросам оценки культуры безопасности медицинских организаций, нами была определена **цель исследования**: сравнение восприятия культуры безопасности организации медицинскими сотрудниками Германии и России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опросник отношения к безопасности (SAQ) является проверенным и широко используемым инструментом для измерения культуры безопасности пациента. Нами было произведено сравнение результатов исследования отношения безопасности, проведенного в семи университетских больницах Германии [22] и Московском многопрофильном клиническом центре «Коммунарка». В исследовании, осуществленном в Германии, применялся оригинальный опросник для использова-

ния в медицинских организациях разработанный Национально-практическим центром экспертизы безопасности пациентов медицинского университета штата Техас (The University of Texas Center of Excellence for Patient Safety Research and Practice) в 2006 г. [4]. На российской выборке применялась адаптированная и валидированная русскоязычная версия опросника [23].

Анонимный опрос включал вопросы по 6 блокам и касался в Германии многопрофильной команды по инсульту, в России – команды Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследователями из Германии было проанализировано 164 анкеты. Нами было опрошено 356 респондентов, однако для сравнения эмпирических данных мы уравняли выборки, рандомно отобрав также 164 анкеты. Анализировались средние пока-

Таблица 2. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно продолжительности профессионального опыта медицинского персонала в России (средние значения)

Table 2. The results of the assessment of the safety culture of the organization regarding the duration of professional experience of medical personnel in Russia (average values)

	Менее 5 лет / Less than 5 years	Более 5 лет / More than 5 years
Атмосфера командной работы / Teamwork climate	3,6	4,0
Атмосфера безопасности / Safety climate	3,3	3,6
Удовлетворенность работой / Job satisfaction	4,0	4,1
Распознавание (понимание) стресса / Stress recognition	4,1	4,3
Восприятие менеджмента/руководства / Perceptions of management	3,1	3,1
Рабочие условия / Working conditions	3,1	3,4

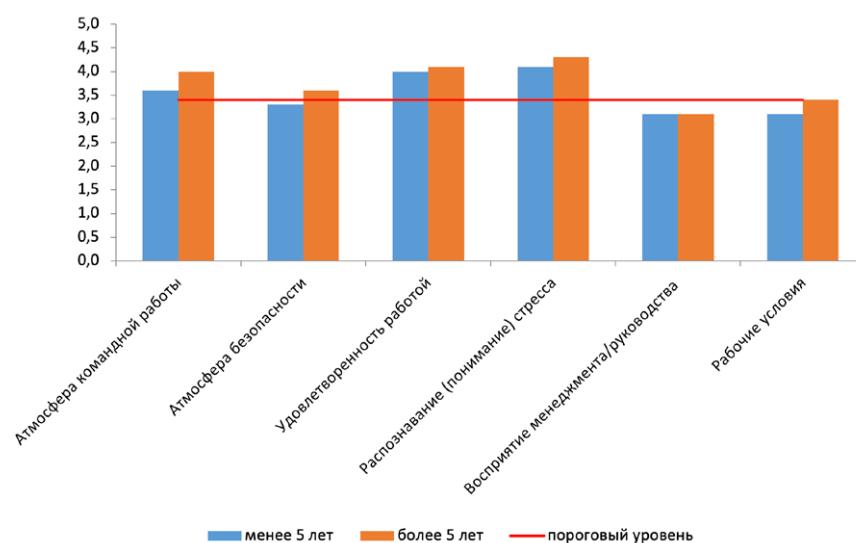


Рис. 2. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно продолжительности профессионального опыта медицинского персонала в России (средние значения). Красная линия отражает предложенный пороговый ориентир в 3,4 балла.

Fig. 2. The results of the assessment of the safety culture of the organization regarding the duration of professional experience of medical personnel in Russia (average values). The red line reflects the proposed threshold of 3,4 points.

затели по каждому из шести блоков показателей. Обращаем внимание, что результаты исследуемой выборки в Германии не переводились в проценты, а были представлены в «сырых» баллах по 5-балльной шкале Лайкера (от 1 = не согласен до 5 = согласен), поэтому для сравнения полученных результатов мы также использовали пятибалльную шкалу.

Представляемые вопросы для оценки культуры безопасности медицинской организации, позволяют получить данные по шести блокам:

1. Атмосфера командной работы.
2. Атмосфера безопасности.
3. Удовлетворенность работой.
4. Распознавание (понимание) стресса.
5. Восприятие менеджмента/руководства (на двух уровнях – отделения и больницы в целом).
6. Рабочие условия.

Коллегами из Германии предложено использовать ориентир в 3,4 балла для обозначения порогового уровня отношения к безопасности организации, пока-

затель ниже данного значения обозначает низкий уровень отношения к безопасности.

По показателю «стаж работы» среди медиков Германии распределение результатов анкетирования показало более высокие результаты по всем исследуемым показателям, кроме «Распознавание (понимание) стресса» в группе медиков, чей стаж превышает 5 лет (табл. 1, рис. 1).

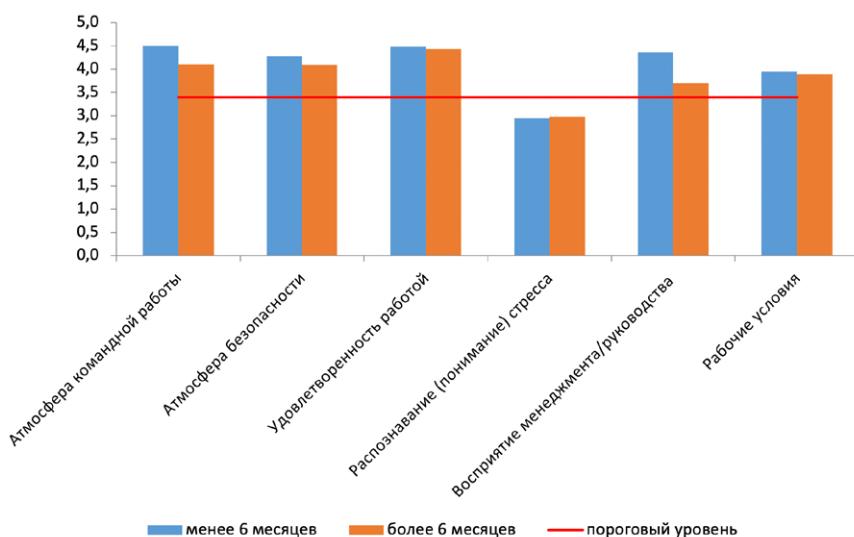
«Атмосфера безопасности», «Рабочие условия» оцениваются ниже относительно порогового ориентира в 3,4 балла сотрудниками, чей профессиональный опыт не превышает 5 лет, в то время как «Восприятие менеджмента/руководства» оценивается низко всеми респондентами.

Исследуемые респонденты российской выборки менее однородны по своим ответам (табл. 2, рис. 2): среди медиков, чей стаж работы более 5 лет более высокие результаты в оценке наблюдаются только по фактору «Восприятие менеджмента/руководства», по остальным факторам более высокие показатели

**Таблица 3. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно опыта работы в конкретных осложненных условиях медицинского персонала в России (средние значения)**

**Table 3. Results of the assessment of the organization's safety culture regarding the experience of working in specific complicated conditions of medical personnel in Russia (average values)**

	Менее 6 мес. / Less than 6 months	Более 6 мес. / More than 6 months
Атмосфера командной работы / Teamwork climate	4,5	4,1
Атмосфера безопасности / Safety climate	4,3	4,1
Удовлетворенность работой / Job satisfaction	4,5	4,4
Распознавание (понимание) стресса / Stress recognition	3,0	3,0
Восприятие менеджмента/руководства / Perceptions of management	4,4	3,7
Рабочие условия / Working conditions	4,0	3,9



**Рис. 3. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно опыта работы в конкретных осложненных условиях медицинского персонала в России (средние значения). Красная линия отражает предложенный пороговый ориентир в 3,4 балла.**

**Fig. 3. Results of the assessment of the organization's safety culture regarding the experience of working in specific complicated conditions of medical personnel in Russia (average values). The red line reflects the proposed threshold of 3.4 points.**

в группе испытуемых, чей опыт профессиональной деятельности не превышает 5 лет.

Качественный анализ относительно порогового уровня оценки культуры безопасности выявил совпадение результатов диагностики с выборкой Германии: «Атмосфера безопасности», «Рабочие условия» оцениваются ниже относительно порогового ориентира в 3,4 балла сотрудниками, чей профессиональный опыт не превышает 5 лет, в то время как «Восприятие менеджмента / руководства» оценивается низко всеми респондентами.

В связи с тем, что медицинские команды Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» последние 2 года работали в особых условиях, связанных с необходимостью осуществления профессиональной деятельности в так называемой «красной зоне», мы посчитали важным проанализировать результаты эмпирического исследования относительно опыта работы в конкретных осложненных условиях, а именно менее 6 месяцев и более 6 месяцев (табл. 3, рис. 3).

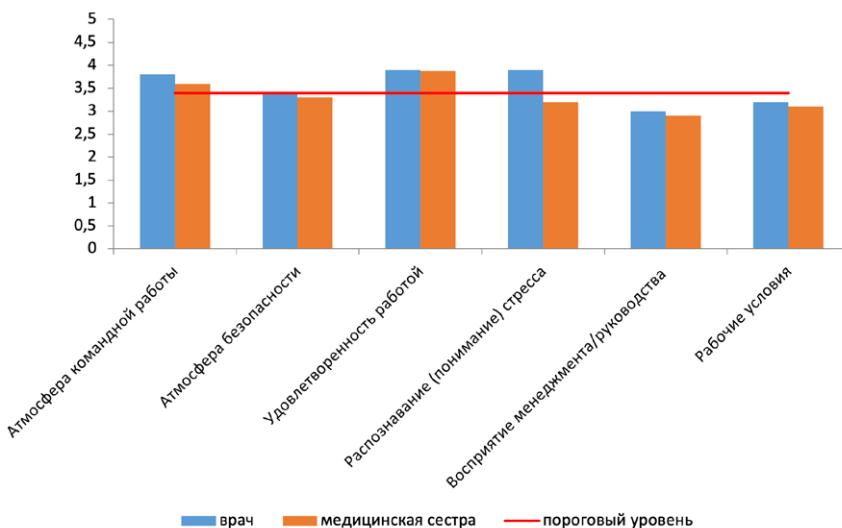
Значимые различия наблюдаются по фактору «Восприятие менеджмента/руководства», интересно, что при изменении анализа результатов по критерию «стаж работы в отделении» мы видим, что более высокая оценка управленческого персонала характерна для группы респондентов со стажем работы в конкретном отделении менее 6 месяцев, в то время как наблюдается более высокий показатель по фактору «Распознавание (понимание) стресса», что является косвенным подтверждением адаптационного процесса к рабочим условиям.

По показателю «профессиональная позиция» среди медиков Германии распределение результатов анкетирования показало более высокие результаты по всем исследуемым показателям в группе медиков, которые занимают профессиональную позицию «врач» (табл. 4, рис. 4).

Ниже порогового уровня оценивают «Атмосферу безопасности» и «Распознавание (понимание) стресса» медицинские сестры, «Восприятие менеджмента / руководства» и «Рабочие условия»

**Таблица 4. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно профессиональной позиции медицинского персонала в Германии (средние значения)**  
**Table 4. Results of the assessment of the organization's safety culture in relation to the professional position of medical personnel in Germany (average values)**

	Врач / Physician	Медицинская сестра / Nurses
Атмосфера командной работы / Teamwork climate	3,8	3,6
Атмосфера безопасности / Safety climate	3,4	3,3
Удовлетворенность работой / Job satisfaction	3,9	3,88
Распознавание (понимание) стресса / Stress recognition	3,9	3,2
Восприятие менеджмента/руководства / Perceptions of management	3,0	2,9
Рабочие условия / Working conditions	3,2	3,1



**Рис. 4. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно профессиональной позиции медицинского персонала в Германии (средние значения). Красная линия отражает предложенный пороговый ориентир в 3,4 балла.**

**Fig. 4. The results of the assessment of the safety culture of the organization relative to the professional position of medical personnel in Germany (average values). The red line reflects the proposed threshold of 3.4 points.**

оцениваются низко всеми респондентами клиник Германии.

Качественный анализ результатов исследования относительно профессиональной позиции медицинского персонала в России показал совпадение результатов по шкалам «Удовлетворенность работой» и «Восприятие менеджмента/руководства». Более высокая оценка среднего медицинского персонала отмечается по фактору «Рабочие условия», в то время как врачи более высоко оценивают «Атмосферу командной работы», «Атмосферу безопасности» и «Распознавание (понимание) стресса» (табл. 5, рис. 5).

Среди респондентов российской выборки ниже порогового уровня оценивается показатель «Распознавание (понимание) стресса».

Оказалось невозможным сравнить результаты оценки факторов культуры безопасности по критерию «специальность», так как в клиниках Германии и России, участвующих в исследовании, не совпадают направления лечебной деятельности. Специализация исследуемых клиник Германии: неврология

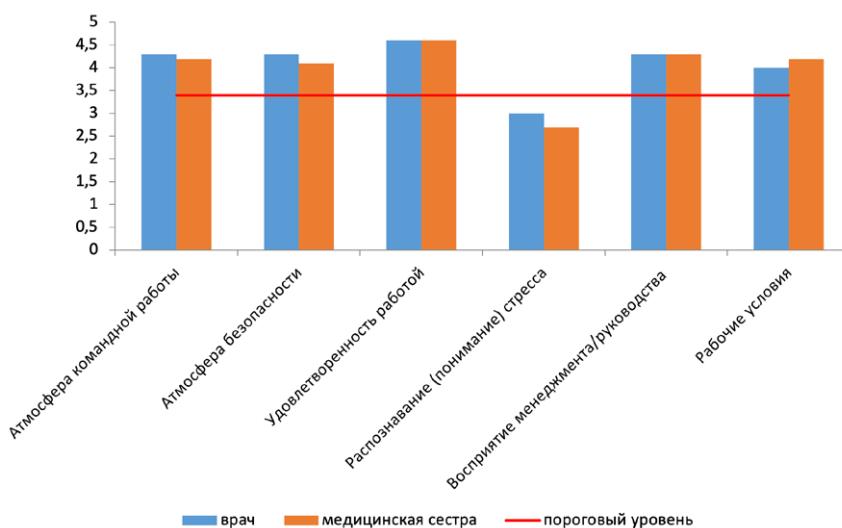
и нейрорадиология, в то время как в многопрофильном клиническом центре «Коммунарка» в исследовании приняли участие приемно-диагностическое отделение, отделение терапии, инфекционное, ожоговое, отделение реанимации и интенсивной терапии.

Отделение нейрорадиологии по сравнению с отделением неврологии клиник Германии более высоко оценивает культуру безопасности организации по факторам «Атмосфера командной работы», «Атмосфера безопасности», «Удовлетворенность работой» и «Рабочие условия» (табл. 6, рис. 6). Совпадение результатов средних значений в обеих группах наблюдается по фактору «Восприятие менеджмента/руководства», однако данный показатель находится ниже порогового уровня значения.

Качественная оценка исследуемых показателей в отделениях Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» показала, что имеются значимые различия по факторам «Атмосфера командной работы», «Атмосфера безопасности»,

**Таблица 5. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно профессиональной позиции медицинского персонала в России (средние значения)**  
**Table 5. The results of the assessment of the organization's safety culture regarding the professional position of medical personnel in Russia (average values)**

	Врач / Physician	Медицинская сестра / Nurses
Атмосфера командной работы / Teamwork climate	4,3	4,2
Атмосфера безопасности / Safety climate	4,3	4,1
Удовлетворенность работой / Job satisfaction	4,6	4,6
Распознавание (понимание) стресса / Stress recognition	3,0	2,7
Восприятие менеджмента/руководства / Perceptions of management	4,3	4,3
Рабочие условия / Working conditions	4,0	4,2



**Рис. 5. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно профессиональной позиции медицинского персонала в России (средние значения).**

**Fig. 5. The results of the assessment of the safety culture of the organization relative to the professional position of medical personnel in Russia (average values).**

«Распознавание (понимание) стресса» и «Рабочие условия» (табл. 7, рис. 7).

Самые высокие показатели по большинству факторов: «Атмосфера безопасности», «Удовлетворенность работой», «Восприятие менеджмента/руководства», «Рабочие условия» показали сотрудники приемно-диагностического отделения. Низкие показатели выявлены по факторам «Атмосфера командной работы» и «Атмосфера безопасности» среди сотрудников инфекционного отделения, «Распознавание (понимание) стресса» – отделений реанимации и интенсивной терапии и ожогового.

Исследовательский анализ экспериментальных данных клиник Германии и России выявил различия в оценках по измерениям опросника отношения к безопасности (SAQ) при сравнении врачей с медсестрами и при сравнении врачей по продолжительности их профессионального опыта. Кроме этого, среди сотрудников отделений Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» наблюдаются значимые достоверные различия в оценке культуры безопасности по

факторам «Атмосфера командной работы», «Атмосфера безопасности» и «Распознавание (понимание) стресса».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опросник SAQ является надежным инструментом для измерения климата безопасности в медицинских организациях.

Проведенный сравнительный анализ эмпирических данных исследования культуры безопасности медицинской организации выявил значимые различия по показателям «стаж профессиональной деятельности», «профессиональная позиция» и «отделение работы» среди сотрудников медицинских клиник России и Германии.

В отличие от результатов, полученных в клиниках Германии, среди медиков российской клиники более высокие результаты в оценке наблюдаются по всем факторам, кроме «Восприятие менеджмента/руководства», в группе испытуемых, чей опыт профессиональной деятельности менее 5 лет.

Таблица 6. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно отделения работы медицинского персонала в Германии (средние значения)

Table 6. Results of the assessment of the safety culture of the organization regarding the department of work of medical personnel in Germany (average values)

	Неврология / Neurologist	Нейрорадиология / Neuroradiology
Атмосфера командной работы / Teamwork climate	3,7	4,0
Атмосфера безопасности / Safety climate	3,3	3,8
Удовлетворенность работой / Job satisfaction	3,9	4,1
Распознавание (понимание) стресса / Stress recognition	3,8	3,7
Восприятие менеджмента/руководства / Perceptions of management	3,0	3,0
Рабочие условия / Working conditions	3,2	3,4

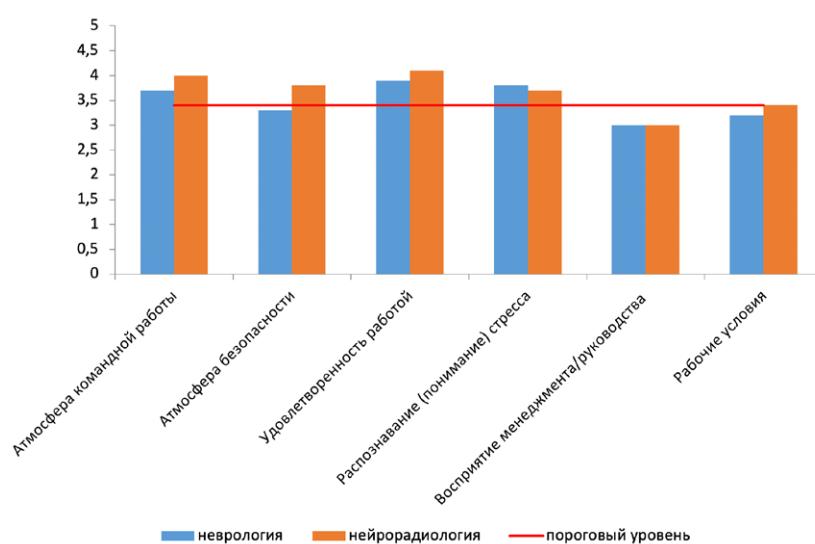


Рис. 6. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно отделения работы медицинского персонала в Германии. Красная линия отражает предложенный ориентир в 3,4 балла.

Fig. 6. The results of the evaluation of the safety culture of the organization regarding the separation of the work of medical personnel in Germany. The red line reflects the proposed benchmark of 3.4 points.

Мы обнаружили сравнительно высокие показатели удовлетворенности рабочими условиями среди сотрудников среднего медицинского персонала, а также более высокую оценку атмосферы командной работы, атмосферы безопасности и распознавания (понимания) стресса у врачей, выявлено совпадение результатов средних значений в обеих группах по шкалам «Удовлетворенность работой» и «Восприятие менеджмента/руководства».

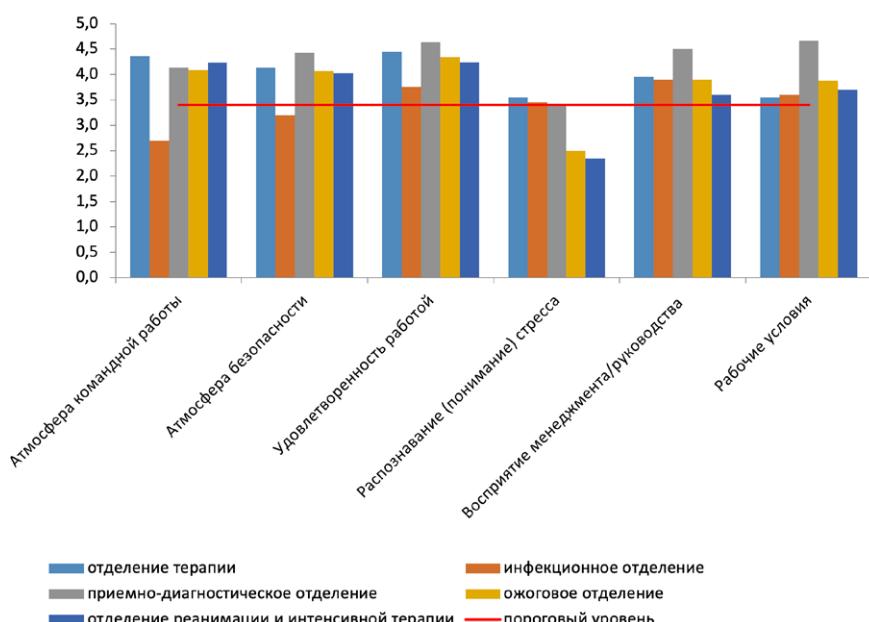
Полученные результаты позволяют определить таргетные точки для определения программы развития медицинских организаций в России, направленной на повышение уровня оценки культуры безопасности.

Необходимы дальнейшие исследования с целью оценки потенциала интервенционных исследований для улучшения культуры безопасности медицинских организаций.

**Таблица 7. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно отделения работы медицинского персонала в России (средние значения)**

**Table 7. Results of the assessment of the organization's safety culture regarding the separation of medical personnel in Russia (average values)**

	Отделение терапии / Internal medicine department	Инфекционное отделение / Infections diseases department	Приемно-диагностическое отделение / Reception and diagnostic department	Ожоговое отделение / Combustiology department	Отделение реанимации и интенсивной терапии / Intensive care unit
Атмосфера командной работы / Teamwork climate	4,4	2,7	4,1	4,1	4,2
Атмосфера безопасности / Safety climate	4,1	3,2	4,4	4,1	4,0
Удовлетворенность работой / Job satisfaction	4,4	3,8	4,6	4,4	4,2
Распознавание (понимание) стресса / Stress recognition	3,6	3,5	3,4	2,5	2,4
Восприятие менеджмента/руководства / Perceptions of management	4,0	3,9	4,5	3,9	3,6
Рабочие условия / Working conditions	3,6	3,6	4,7	3,9	3,7



**Рис. 7. Результаты оценки культуры безопасности организации относительно отделения работы медицинского персонала в России. Красная линия отражает предложенный ориентир в 3,4 балла.**

**Fig. 7. The results of the evaluation of the safety culture of the organization regarding the separation of the work of medical personnel in Russia. The red line reflects the proposed benchmark of 3.4 points.**

#### Список источников

1. Безопасность пациентов [Internet]. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>, Дата обращения: 12.04.2022.
2. Joint Commission International Standards for Clinical Care Program Certification [Internet]. Доступно по: [https://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/ccpc/ccpc\\_3rd\\_edition\\_standards\\_onlypdf.pdf](https://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/ccpc/ccpc_3rd_edition_standards_onlypdf.pdf), Дата обращения 12.04.2022.
3. Person-Centered Care Certification Program Manual [Internet]. Доступно по: <https://planetree.org/person-centered-care-certification-program-manual/>, Дата обращения: 12.04.2022.
4. Sexton JB, Helmreich RL, Neilands TB, Rowan K, Vella K, Boyden J, et al. The Safety Attitudes Questionnaire: psychometric properties, benchmarking data, and emerging research. *BMC Health Serv Res.* 2006 Apr 3;6:44. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-6-44>
5. Nie Y, Mao X, Cui H, He S, Li J, Zhang M. Hospital survey on patient safety culture in China. *BMC Health Serv Res.* 2013 Jun 24;13:228. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-13-228>
6. Cui, Y, Xi X, Zhang J, Feng J, Deng X, Li A, et al. The safety attitudes questionnaire in Chinese: psychometric properties and benchmarking data of the safety culture in Beijing hospitals. *BMC Health Serv Res.* 2017 Aug 23;17(1):590. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2543-2>
7. Li Y, Zhao X, Zhang X, Zhang C, Ma H, Jiao M, et al. Validation study of the safety attitudes questionnaire (SAQ) in public hospitals of Heilongjiang province, China. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179486>
8. Bondevik GT, Hofoss D, Hansen EH, Deilks ECT. The safety attitudes questionnaire – ambulatory version: psychometric properties of the Norwegian translated version for the primary care setting. *BMC Health Serv Res.* 2014 Mar 29;14:139. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-139>
9. Kristensen S, Sabroe S, Bartels P, Mainz J, Christensen KB. Adaption and validation of the Safety Attitudes Questionnaire for the Danish hospital setting. *Clin Epidemiol.* 2015;7:149–160. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S75560>
10. Zimmermann N, Küng K, Sereika SM, Engberg S, Sexton B, Schwendimann R. Assessing the Safety Attitudes Questionnaire (SAQ), German language version in Swiss university hospitals – a validation study. *BMC Health Serv Res.* 2013 Sep 10;13:347. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-13-347>
11. Gabrani A, Hoxha A, Simaku A, Gabrani JC. Application of the Safety Attitudes Questionnaire (SAQ) in Albanian hospitals: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015 Apr 15;5(4):e006528. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006528>
12. Gambashidze N, Hammer A, Ernstmann N, Manser T. Psychometric properties of the Georgian version of the Safety Attitudes Questionnaire: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020 Feb 13;10(2):e034863. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034863>
13. Venesoja A, Lindström V, Aronen P, Castrén M, Tella S. Exploring safety culture in the Finnish ambulance service with Emergency Medical Services Safety Attitudes Questionnaire. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021 Oct 12;29(1):148. <https://doi.org/10.1186/s13049-021-00960-9>
14. Smits M, Keizer E, Giesen P, Deilks ECT, Hofoss D, Bondevik GT. The psychometric properties of the “safety attitudes questionnaire” in out-of-hours primary care services in the Netherlands. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172390>
15. Клейменова Е. Б., Яшина Л. П. Алгоритмы выявления и анализа внутрибольничных осложнений. М.: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 2021, 180 с.
16. Ройтберг Г. Е., Кондратова Н. В. Методические подходы к оценке культуры безопасности в медицинской организации. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2016;(3(75)):57–71. <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-3-5>
17. Тарасенко Е. А. Врачи и пациенты: изменение взаимоотношений. *Здравоохранение.* 2012;(5):94–100.
18. Болучевская В. В., Павлюкова А. И., Сергеева Н. В. Общение врача: особенности профессионального взаимодействия (лекция 3). *Медицинская психология в России,* 2011;3(8):17.
19. Шилова Л. С. Трансформация самосохранительного поведения. *Социологические исследования.* 1999;(5):84–92.
20. Витч Р. Модели моральной медицины в эпоху революционных изменений. *Вопросы философии.* 1994;(3):67–72.
21. Чирикова А. Е., Шишкун С. В. Взаимодействие врачей и пациентов в современной России: векторы изменений. *Мир России. Социология.* 2014;23(2):154–182.
22. Bohmann FO, Guenther J, Gruber K, Manser T, Steinmetz H, Pfeilschifter W. Measuring Patient Safety Climate in Acute Stroke Therapy. *Front Neurol.* 2021;12:686649. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.686649>
23. Царанов К. Н., Тарбастаев А. Г., Рахматуллин Р. Э., Климова Е. М., Кононов А. Н., Проценко Д. Н. и др. Адаптация и первичная апробация русскоязычной версии опросника "Отношение к безопасности" для медицинских организаций. *Менеджер здравоохранения,* 2022;(2):57–64. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-2-57-64>

## References

1. Patient safety [Internet]. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>, Accessed: 12.04.2022. (In Russ.).
2. Joint Commission International Standards for Clinical Care Program Certification Available at: [https://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/ccpc/ccpc\\_3rd\\_edition\\_standards\\_onlypdf.pdf](https://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/ccpc/ccpc_3rd_edition_standards_onlypdf.pdf), Accessed: 12.04.2022. (In Russ.).
3. Person-Centered Care Certification Program Manual [Internet]. Available at: <https://planetree.org/person-centered-care-certification-program-manual/>, Accessed: 12.04.2022.
4. Sexton JB, Helmreich RL, Neilands TB, Rowan K, Vella K, Boyden J, et al. The Safety Attitudes Questionnaire: psychometric properties, benchmarking data, and emerging research. *BMC Health Serv Res.* 2006 Apr 3;6:44. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-6-44>
5. Nie Y, Mao X, Cui H, He S, Li J, Zhang M. Hospital survey on patient safety culture in China. *BMC Health Serv Res.* 2013 Jun 24;13:228. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-13-228>
6. Cui, Y, Xi X, Zhang J, Feng J, Deng X, Li A, et al. The safety attitudes questionnaire in Chinese: psychometric properties and benchmarking data of the safety culture in Beijing hospitals. *BMC Health Serv Res.* 2017 Aug 23;17(1):590. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2543-2>
7. Li Y, Zhao X, Zhang X, Zhang C, Ma H, Jiao M, et al. Validation study of the safety attitudes questionnaire (SAQ) in public hospitals of Heilongjiang province, China. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179486>
8. Bondevik GT, Hofoss D, Hansen EH, Deilks ECT. The safety attitudes questionnaire – ambulatory version: psychometric properties of the Norwegian translated version for the primary care setting. *BMC Health Serv Res.* 2014 Mar 29;14:139. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-139>
9. Kristensen S, Sabroe S, Bartels P, Mainz J, Christensen KB. Adaption and validation of the Safety Attitudes Questionnaire for the Danish hospital setting. *Clin Epidemiol.* 2015;7:149–160. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S75560>
10. Zimmermann N, Küng K, Sereika SM, Engberg S, Sexton B, Schwendimann R. Assessing the Safety Attitudes Questionnaire (SAQ), German language version in Swiss university hospitals--a validation study. *BMC Health Serv Res.* 2013 Sep 10;13:347. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-13-347>
11. Gabrani A, Hoxha A, Simaku A, Gabrani JC. Application of the Safety Attitudes Questionnaire (SAQ) in Albanian hospitals: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015 Apr 15;5(4):e006528. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006528>
12. Gambashidze N, Hammer A, Ernstmann N, Manser T. Psychometric properties of the Georgian version of the Safety Attitudes Questionnaire: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020 Feb 13;10(2):e034863. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034863>
13. Venesoja A, Lindström V, Aronen P, Castrén M, Tella S. Exploring safety culture in the Finnish ambulance service with Emergency Medical Services Safety Attitudes Questionnaire. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021 Oct 12;29(1):148. <https://doi.org/10.1186/s13049-021-00960-9>
14. Smits M, Keizer E, Giesen P, Deilks ECT, Hofoss D, Bondevik GT. The psychometric properties of the “safety attitudes questionnaire” in out-of-hours primary care services in the Netherlands. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172390>
15. Kleimenova E. B., Yashina L. P. Algorithms for the detection and analysis of nosocomial complications. Moscow: FSBEI DPO "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of Russia, 2021, 180 p. (In Russ.).
16. Roitberg GE, Kondratova NV. Methodological approach to safety culture assessment in medical organization. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2016;(3(75)):57–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-3-5>
17. Tarasenko EA. Doctors and patients: changing relationships. *Healthcare.* 2012;(5):94–100. (In Russ.).
18. Boluchevskaya VV, Pavlyukova AI., Sergeeva N. V. Communication of a doctor: features of professional interaction (lecture 3). *Medical Psychology in Russia,* 2011;3(8):17. (In Russ.).
19. Shilova LS. Transformation of self-preserving behavior. *Sociological research.* 1999;(5):84–92. (In Russ.).
20. Veatch R. Models of moral medicine in the era of revolutionary changes. *Questions of philosophy.* 1994;(3):67–72. (In Russ.).
21. Chirikova AE, Shishkin SV. Interaction Between Doctors and Patients in Russia: vectors of changes. *The world of Russia. Sociology. Ethnology.* 2014;23(2):154–182. (In Russ.).
22. Bohmann FO, Guenther J, Gruber K, Manser T, Steinmetz H, Pfeilschifter W. Measuring Patient Safety Climate in Acute Stroke Therapy. *Front Neurol.* 2021;12:686649. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.686649>
23. Tsaranov KN, Tarbastaev AG, Rakhmatullin RE, Klimova EM, Kononov AN, Protsenko DN, et al. Adaptation and initial reliability testing of the russian-language version of the safety attitudes questionnaire for medical organizations. *Manager of Healthcare.* 2022;(2):57–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-2-57-64>

**Информация об авторе:**

Царанов Константин Николаевич – к.м.н., начальник Управления развития отраслевых образовательных программ Центра развития здравоохранения и социальной сферы, ГАОУ ВО «МГУУ Правительства Москвы им. Ю. М. Лужкова», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7245-080X>, SPIN: 4337-6799, AuthorID: 1062231, ResearcherID: AAR-3892-2020

**Information about author:**

Konstantin N. Tsaranov – Cand. Sci. (Med.), head of the department for the Development of Sectoral Educational Programs of the Center for the Development of Healthcare and Social Sphere of the Moscow State University of the Government of Moscow named after Yu. M. Luzhkov, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7245-080X>, SPIN: 4337-6799, AuthorID: 1062231, ResearcherID: AAR-3892-2020

**Вклад автора:**

Царанов К. Н. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, оформление библиографии.

**Author contribution:**

Tsaranov K. N. – concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, text writing, design of the bibliography.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА  
В МЕДИЦИНЕ**

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

[www.rpmj.ru](http://www.rpmj.ru)