

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

52 (7) • 2024

Правила проведения количественной
ультразвуковой стеатометрии печени:
разработка методики и оценка ее
чувствительности, специфичности,
воспроизводимости

Диагностическая точность оценки
степени фиброза поджелудочной железы
с использованием искусственного
интеллекта: опыт одного центра

Согласованность между рентгенологами
города Москвы при интерпретации
маммографических исследований
по шкале BI-RADS

Серологические предикторы развития
тиреоидных иммуноопосредованных
нежелательных явлений при проведении
противоопухолевой терапии ингибиторами
контрольных точек иммунного ответа:
ретроспективное когортное исследование

Спектральная компьютерная томография в диагностике
посттравматического мастоидита, осложненного абсцессом
Бецо́льда и флегмоной шеи: клиническое наблюдение

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 52 • № 7 • 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Неров Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Шестакова Д.Ю., Борсуков А.В.

**Правила проведения количественной
ультразвуковой стеатометрии печени: разработка
методики и оценка ее чувствительности,
специфичности, воспроизводимости 351**

Карнаухов Н.С., Шурыгина Е.И., Волошин М.В.,
Макаренко Н.В., Согомонян М.Г., Никонова Ю.Б.,
Дубцова Е.А., Винокурова Л.В., Лесько К.А.,
Бордин Д.С., Хомерики С.Г., Хатьков И.Е.

**Диагностическая точность оценки
степени фиброза поджелудочной железы
с использованием искусственного интеллекта:
опыт одного центра 367**

Азарян А.С., Пестренин Л.Д., Васильев Ю.А.,
Ахмад Е.С., Арзамасов К.М.

**Согласованность между рентгенологами города
Москвы при интерпретации маммографических
исследований по шкале BI-RADS 377**

Глибка А.А., Мазурина Н.В., Саранцева К.А.,
Харкевич Г.Ю., Волконский М.В., Елфимова А.Р.,
Трошина Е.А.

**Серологические предикторы развития
тиреоидных иммуноопосредованных
нежелательных явлений при проведении
противоопухолевой терапии ингибиторами
контрольных точек иммунного ответа:
ретроспективное когортное исследование 385**

Клинические наблюдения

Степанова Е.А., Егоров В.И., Беляева А.П.,
Герасименко М.В.

**Спектральная компьютерная томография
в диагностике посттравматического мастоидита,
осложненного абсцессом Бецоляда и флегмоной
шеи: клиническое наблюдение 398**

Журнал индексируется в Scopus
(<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>),
входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2024 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук, Категория 1
(Перечень ВАК, К1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.pargara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 52 • Number 7 • 2024

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

D.Yu. Shestakova, A.V. Borsukov

An algorithm for quantitative ultrasound steatometry of the liver: development of the technique and evaluation of its sensitivity, specificity, and reproducibility 351

N.S. Karnaukhov, E.I. Shurygina, M.V. Voloshin, N.V. Makarenko, M.G. Sogomonyan, Y.B. Nikonova, E.A. Dubtsova, L.V. Vinokurova, K.A. Lesko, D.S. Bordin, S.G. Khomeriki, I.E. Khatkov

Diagnostic accuracy of pancreatic fibrosis grading with artificial intelligence: a single-center experience 367

A.S. Azaryan, L.D. Pestrenin, Yu.A. Vasilev, E.S. Ahmad, K.M. Arzamasov

The inter-reader agreement in the interpretation of mammography images according to BI-RADS by Moscow radiologists 377

A.A. Glibka, N.V. Mazurina, K.A. Sarantseva, G.Yu. Kharkevich, M.V. Volkonsky, A.R. Elfimova, E.A. Troshina

Serologic predictors of thyroid immune-related adverse events during immune checkpoint inhibitors therapy: a retrospective cohort study 385

Clinical Cases

E.A. Stepanova, V.I. Egorov, A.P. Belyaeva, M.V. Gerasimenko

Use of spectral computed tomography in the diagnosis of posttraumatic mastoiditis complicated by a Bezold's abscess and a phlegmon of the neck: a clinical case 398

The Almanac of Clinical Medicine journal is indexed by **Scopus** (<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>), **Russian Science Citation Index (RSCI)**

© 2024 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access journal which means that everybody can read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles in accordance with Creative Commons Attribution – NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI, 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Правила проведения количественной ультразвуковой стеатометрии печени: разработка методики и оценка ее чувствительности, специфичности, воспроизводимости

Шестакова Д.Ю.¹ • Борсуков А.В.¹

Актуальность. В связи с ростом распространенности метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета 2-го типа частота метаболически ассоциированной жировой болезни печени в мире достигла 38–42%. Бремя таких ее опасных осложнений, как стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, определяет приоритетность исследований эффективных методов диагностики стеатоза печени. Количественная ультразвуковая стеатометрия – важный неинвазивный метод диагностики и мониторинга стеатоза печени, однако отсутствие стандартизации проведения исследований снижает точность и воспроизводимость результатов, определяя необходимость разработки единых протоколов.

Цель – создание унифицированного алгоритма проведения количественной ультразвуковой стеатометрии печени и оценка его диагностической точности (чувствительности, специфичности и воспроизводимости).

Материал и методы. Проведено проспективное исследование, состоящее из трех частей. В первой части участвовали 34 врача ультразвуковой диагностики в возрасте от 28 до 64 лет с разным стажем работы (5 врачей с опытом работы 1–3 года, 18 – 4–10 лет, 8 – 11–20 лет, 3 – более 21 года). Корректность выполнения количественной ультразвуковой стеатометрии оценивали с помощью тестового опросника, анализа архивных эхограмм (340 клинических случаев), проведения ультразвуковой стеатометрии в реальном времени у 102 пациентов под непосредственным или дистанционным наблюдением авторов. В рамках второй части обследованы 173 пациента со стеатозом печени, подтвержденным мультипараметрическим

ультразвуковым исследованием, комплексным клинико-биохимическим тестом SteatoTest, магнитно-резонансной спектроскопией, мультиспиральной компьютерной томографией с цветовым картированием, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией в режиме «все тело», гистологическим исследованием биоптатов печени. В третьей части исследования оценивали воспроизводимость методики количественной ультразвуковой стеатометрии по предложенным авторами правилам. Каждый из 12 врачей ультразвуковой диагностики с разным стажем работы (3 врача с опытом работы 1–3 года, 3 – 4–10 лет, 3 – 11–20 лет, 3 – более 21 года) обследовал 20 пациентов (по 5 пациентов в группах без стеатоза и со стеатозом 1-й, 2-й и 3-й степени, подтвержденным гистологически).

Результаты. В первой части исследования выявлены основные варианты проведения количественной ультразвуковой стеатометрии печени врачами ультразвуковой диагностики. На основе мировых и российских рекомендаций, а также собственных исследований предложены стандартизированные правила проведения количественной ультразвуковой стеатометрии. Сравнительный анализ, выполненный во второй части исследования, показал, что при использовании предложенных авторами правил коэффициент затухания ультразвуковой волны демонстрировал более узкие интервалы и лучшую воспроизводимость по сравнению с наиболее типичными «правилами» врачей ультразвуковой диагностики. Выявлены статистически значимые различия в диагностике умеренного и максимального стеатоза при применении двух подходов ($p < 0,05$). Чувствительность и специфичность

метода, использованного по правилам, предложенным авторами, составили соответственно 89 и 94% против 75 и 79% по типичным «правилам» врачей. Третья часть: сравнение коэффициента затухания ультразвуковой волны при стеатометрии, выполненной по предложенным авторами правилам, не выявило статистически значимых различий между врачами с разным опытом. Коэффициент внутрикласовой корреляции составил 0,948 (95% доверительный интервал 0,914–0,973, $p < 0,001$), что подтверждает высокую воспроизводимость и согласованность авторского метода.

Заключение. Предложены правила проведения количественной ультразвуковой стеатометрии печени, основанной на определении коэффициента затухания ультразвуковой волны в тканях. Использование этих правил врачами независимо от опыта работы обеспечивает высокую воспроизводимость метода с максимальными уровнями чувствительности (89%) и специфичности (94%).

Ключевые слова: ультразвук, стеатоз, стеатометрия, алгоритм, правила, регион интереса

Для цитирования: Шестакова ДЮ, Борсуков АВ. Правила проведения количественной ультразвуковой стеатометрии печени: разработка методики и оценка ее чувствительности, специфичности, воспроизводимости. Альманах клинической медицины. 2024;52(7):351–366. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-037.

Поступила 15.10.2024; доработана 04.12.2024; принята к публикации 15.12.2024; опубликована онлайн 26.12.2024



Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) представляет собой глобальную проблему здравоохранения [1]. К настоящему времени в связи с ростом распространенности метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета 2-го типа частота МАЗБП в мире достигла 38–42% [2, 3]. Эпидемия МАЗБП и бремя таких ее опасных осложнений, как стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, определяют приоритетность исследований эффективных диагностических методов и стратегий лечения стеатоза печени [4, 5].

Количественная ультразвуковая (УЗ) стеатометрия широко используется в клинической практике для диагностики и мониторинга стеатоза печени, а также для оценки его тяжести. Один из ключевых параметров этого метода – измерение коэффициента затухания УЗ-волны (в дБ/см, дБ/м, дБ/см/МГц), который позволяет количественно оценить содержание жира в ткани печени. Чем выше содержание жира, тем сильнее затухание УЗ-волны. В отличие от пункционной биопсии печени количественная УЗ-стеатометрия – неинвазивный метод, но при этом она показывает высокую диагностическую точность и коррелирует с результатами гистологического исследования [6–11]. Однако метод имеет существенное ограничение: отсутствие единого протокола и унифицированных правил проведения количественной УЗ-стеатометрии, а также четких инструкций от производителей приводит к расхождению результатов, полученных врачами на разных моделях оборудования, что осложняет интерпретацию данных и сравнение показателей между медицинскими организациями – как следствие, снижается точность диагностики, затрудняется мониторинг прогрессирования заболевания. Разработка стандартизированных рекомендаций по проведению исследования необходима для улучшения воспроизводимости и надежности метода.

Цель – создание унифицированного алгоритма проведения количественной УЗ-стеатометрии печени и оценка его диагностической точности (чувствительности, специфичности и воспроизводимости).

Материал и методы

На базе проблемной научно-исследовательской лаборатории (ПНИЛ) «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (СГМУ) в период с февраля 2022 по август 2024 г. проведено

Шестакова Дарья Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476> ✉ 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, Российская Федерация. E-mail: daria@venidiktova.ru

Борсуков Алексей Васильевич – д-р мед. наук, профессор, директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>. E-mail: bor55@yandex.ru

проспективное диагностическое исследование, состоящее из трех частей. Этапы и схема исследования отражены на рис. 1.

Первая часть исследования проведена с участием 34 врачей УЗ-диагностики с февраля по май 2022 г. для определения наиболее типичных «правил», которыми пользуются врачи при проведении количественной УЗ-стеатометрии печени.

Критерии включения: согласие на очное или дистанционное участие в исследовании, наличие опыта проведения УЗ-исследования органов брюшной полости, наличие опыта проведения количественной УЗ-стеатометрии печени, наличие архива эхограмм с количественной УЗ-стеатометрией печени (готовность предоставить для анализа не менее 10 клинических случаев), подписание информированного согласия. Критерии не включения: отсутствие опыта проведения УЗ-исследования органов брюшной полости и количественной УЗ-стеатометрии печени, отсутствие или малый (менее 10 клинических случаев) архив эхограмм с количественной УЗ-стеатометрией печени, отказ от подписания информированного согласия. Критерий преждевременного исключения из исследования – отзыв информированного согласия врачом УЗ-диагностики.

Всего в исследовании участвовали 34 врача УЗ-диагностики в возрасте от 28 до 64 лет с разным стажем работы (5 (14,7%) врачей имели опыт работы от 1 до 3 лет, 18 (52,9%) – от 4 до 10 лет, 8 (23,5%) – от 11 до 20 лет, 3 (8,8%) – более 21 года) из Смоленска, Москвы и Санкт-Петербурга. Врачи из Смоленска принимали участие в очном формате, врачи из других городов – в дистанционном онлайн-формате. Всем врачам был предложен единый алгоритм участия в исследовании, состоящий из четырех этапов:

- **1-й этап.** Тестовый опросник (22 вопроса), разработанный авторами, касающийся методики проведения количественной УЗ-стеатометрии печени (приложение). Опросник утвержден на заседании ПНИЛ СГМУ от 17.01.2022, протокол № 1. Заполнен 34 врачами;
- **2-й этап.** Оценка врачами пяти предоставленных текстовых клинических ситуационных задач с реальными эхограммами на корректность, по их мнению, проведения количественной УЗ-стеатометрии печени (n = 170);
- **3-й этап.** Предоставление врачами архивных эхограмм (10 клинических случаев) для последующего анализа авторами и выявления общих тенденций проведения количественной УЗ-стеатометрии печени и формирования наиболее типичных «правил» врачей УЗ-диагностики (n = 340). В данном случае значение имело

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28, Российская Федерация

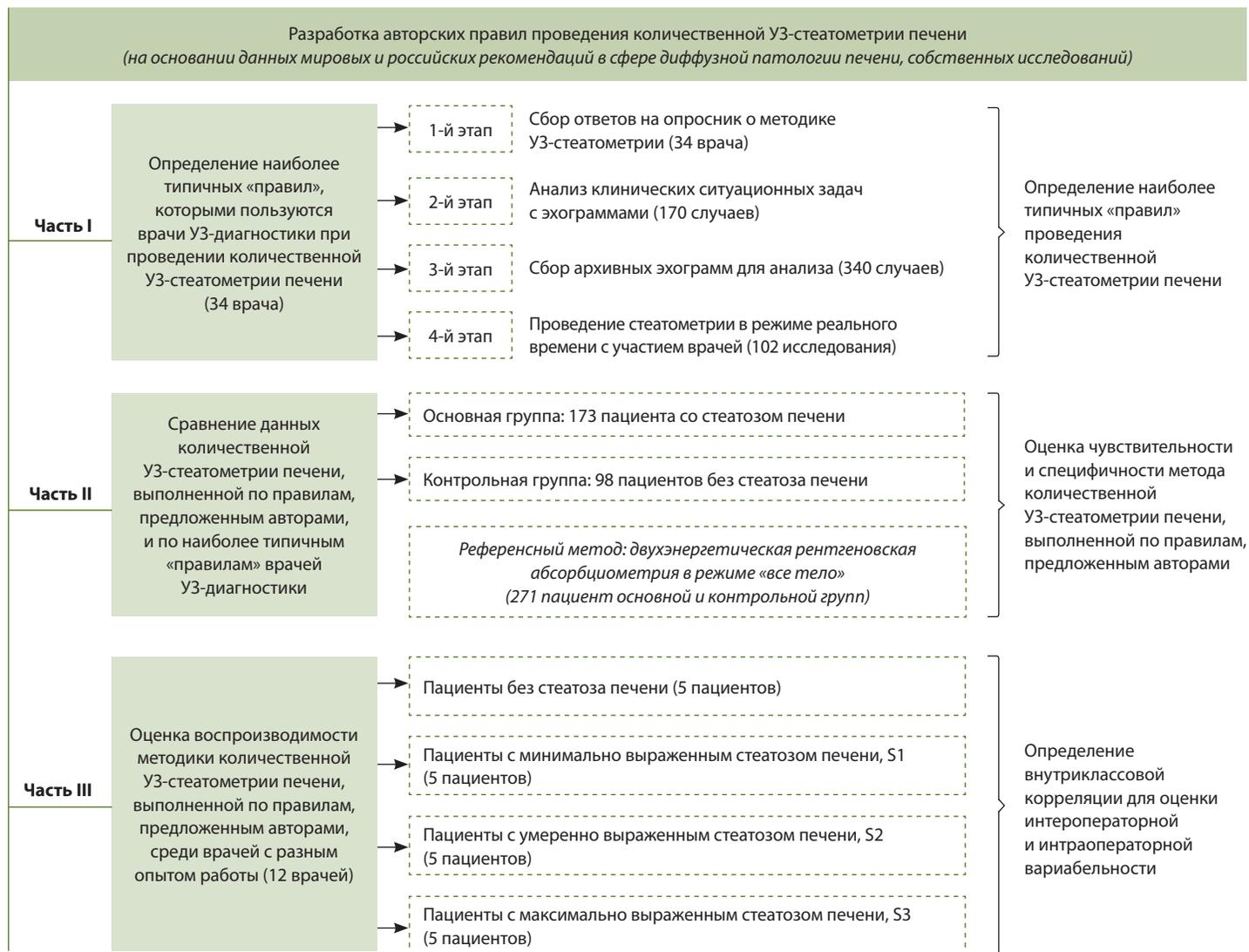


Рис. 1. Дизайн исследования; S – степень стеатоза по данным гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF (Steatosis, Activity, Fibrosis)

не только количество исследований, но и показатель отношения интерквартильного размаха к медиане, который является критичным для определения корректности получаемого коэффициента затухания УЗ-волны;

- 4-й этап. Выполнение 34 врачами УЗ-стеатометрии печени (3 пациентам) в режиме реального времени при личном или дистанционном присутствии авторов ($n = 102$) с выявлением типичных паттернов проведения исследования. Врачи выполняли данное исследование в разных городах, в разных медицинских организациях, на разных моделях УЗ-оборудования, с которым они знакомы и на котором постоянно работают (модели оборудования: БИОСС (Россия), Mindray (КНР), Fujifilm (Япония),

Canon (Япония), GE (США)), – в данном случае авторы стремились к получению максимально приближенных к реальности условий, в которых врачи работают ежедневно.

По результатам первой части исследования были определены наиболее типичные «правила», по которым большинство врачей УЗ-диагностики проводят количественную УЗ-стеатометрию печени (в настоящее время конкретные правила существуют только в рамках общего печеночного протокола для изучения диффузных изменений печени – например, эластографии печени). Далее эти наиболее типичные «правила» врачей УЗ-диагностики использовали во второй части исследования для сравнения с правилами, предложенными авторами статьи.



Во **второй части** исследования авторами статьи ($n = 2$) в период с июня 2022 по март 2024 г. обследованы 184 пациента (случайная выборка) многопрофильного стационара (ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска), из них 96 (52,2%) женщин, 88 (47,8%) мужчин (средний возраст – $47 \pm 5,6$ года).

Критерием включения было наличие стеатоза печени по данным хотя бы одного референсного метода диагностики. Стеатоз печени был подтвержден комплексным клинико-биохимическим тестом с определением стеатоза печени (SteatoTest) у 16 (8,7%) пациентов (на основании показателей возраста, пола, массы тела, роста, α -2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, общего билирубина, гамма-глутамилтрансферазы, глюкозы натощак, триглицеридов, холестерина, аланин-аминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), цветовым картированием при мультиспиральной компьютерной томографии – у 68 (37%), магнитно-резонансной спектроскопией – у 23 (12,5%), двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией в режиме «все тело» (основной референсный тест) – у 173 (94%), гистологическим исследованием биоптата печени по шкалам NAS/SAF (NAFLD Activity Score / Steatosis, Activity, Fibrosis) – у 24 (13%) пациентов. Критерии невключения: отсутствие стеатоза печени по данным мультипараметрического УЗ-исследования по правилам, предложенным авторами, и отсутствие данных всех предложенных референсных методов диагностики; отсутствие стеатоза печени по данным хотя бы одного из предложенных референсных методов диагностики. Критерии преждевременного исключения из исследования: отзыв информированного согласия, наличие дефектов проведения референсного метода исследования в случае, если его нельзя заменить другим методом (11 (6%) пациентов).

Таким образом, в анализ включены данные 173 пациентов (основная группа), которым была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме «все тело» (референсный метод), а также УЗ-стеатометрия печени по наиболее типичным «правилам» врачей УЗ-диагностики, выявленным в первой части исследования, и УЗ-стеатометрия печени по правилам, предложенным авторами (индексный тест). Отсутствующие данные пациентов исключали из анализа; сомнительные результаты индексного теста оценивали повторно. Контрольную группу составили 98 пациентов (47 женщин, 51 мужчина) без признаков стеатоза печени по данным количественной УЗ-стеатометрии. Исследование проводили на УЗ-оборудовании БИОСС АНГИОДИН СОНО-П/

Ультра (Россия). Всем пациентам контрольной группы также выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме «все тело».

В **третьей части** исследования, проведенной с апреля по август 2024 г., оценивали воспроизводимость методики, предложенной авторами. Для этого были приглашены 12 врачей из Смоленска, имеющих опыт работы в сфере УЗ-диагностики не менее 1 года (3 (25%) врача имели опыт работы от 1 до 3 лет, 3 (25%) врача – от 4 до 10 лет, 3 (25%) врача – от 11 до 20 лет и 3 (25%) врача – более 21 года). Каждый врач очно обследовал 20 пациентов – по 5 в каждой группе (отсутствие стеатоза, стеатоз 1-й, 2-й и 3-й степени), у которых поражение печени или его отсутствие было подтверждено ранее гистологическим методом исследования биоптата по шкале SAF. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска (протокол № 62 от 13.01.2022). Информированное согласие получено от всех участников исследования. Исследование проводили на УЗ-оборудовании БИОСС АНГИОДИН СОНО-П/Ультра (Россия).

Статистический анализ выполняли с использованием статистических пакетов gtsummary (v. 1.7.2), ggplot2 (v. 3.5.0) языка программирования R 4.4.2. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. В связи с отклонением наблюдаемого распределения от нормального количественные данные представляли в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]). Для категориальных данных указывали абсолютные значения и процентные доли. При определении уровня воспроизводимости использовали коэффициент внутриклассовой корреляции. Сравнение двух групп по количественному показателю осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни, анализ более трех групп проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса. При проверке статистических гипотез нулевые гипотезы отвергали при $p < 0,05$. Информативность и разрешающую способность диагностического метода оценивали с помощью расчета чувствительности и специфичности. Чувствительность рассчитывали как долю пациентов, действительно имеющих заболевание, среди тех, у кого исследуемый показатель превышал референсные значения. Специфичность определяли как долю лиц, не имеющих заболевания, среди тех, у кого исследуемый показатель оставался в пределах референсных значений. Расчет чувствительности и специфичности проводили на выборках: основная группа (173 пациента многопрофильного



стационара со стеатозом) и контрольная группа (98 пациентов без признаков стеатоза печени по данным количественной УЗ-стеатометрии). Определяли наличие / отсутствие стеатоза печени (диагностируемое состояние). В качестве «золотого стандарта» (референсного метода) использовали двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию в режиме «все тело» с оценкой структуры абдоминального ожирения. Отсутствие стеатоза печени верифицировали также с использованием метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «все тело» с оценкой структуры абдоминального ожирения.

Результаты

Первая часть

По результатам анализа 1–4-го этапов первой части исследования были выявлены основные варианты проведения количественной УЗ-стеатометрии печени врачами УЗ-диагностики с последующим формированием типичных признаков проведения исследования (рис. 2–8). Таковыми оказались отсутствие предварительного отдыха,

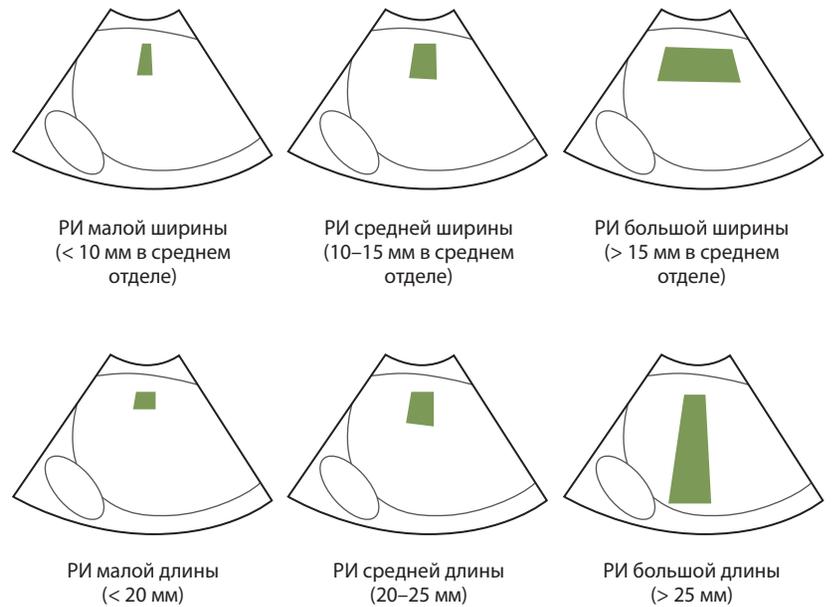


Рис. 2. Варианты проведения количественной ультразвуковой стеатометрии печени с различием в ширине и длине региона интереса (РИ)

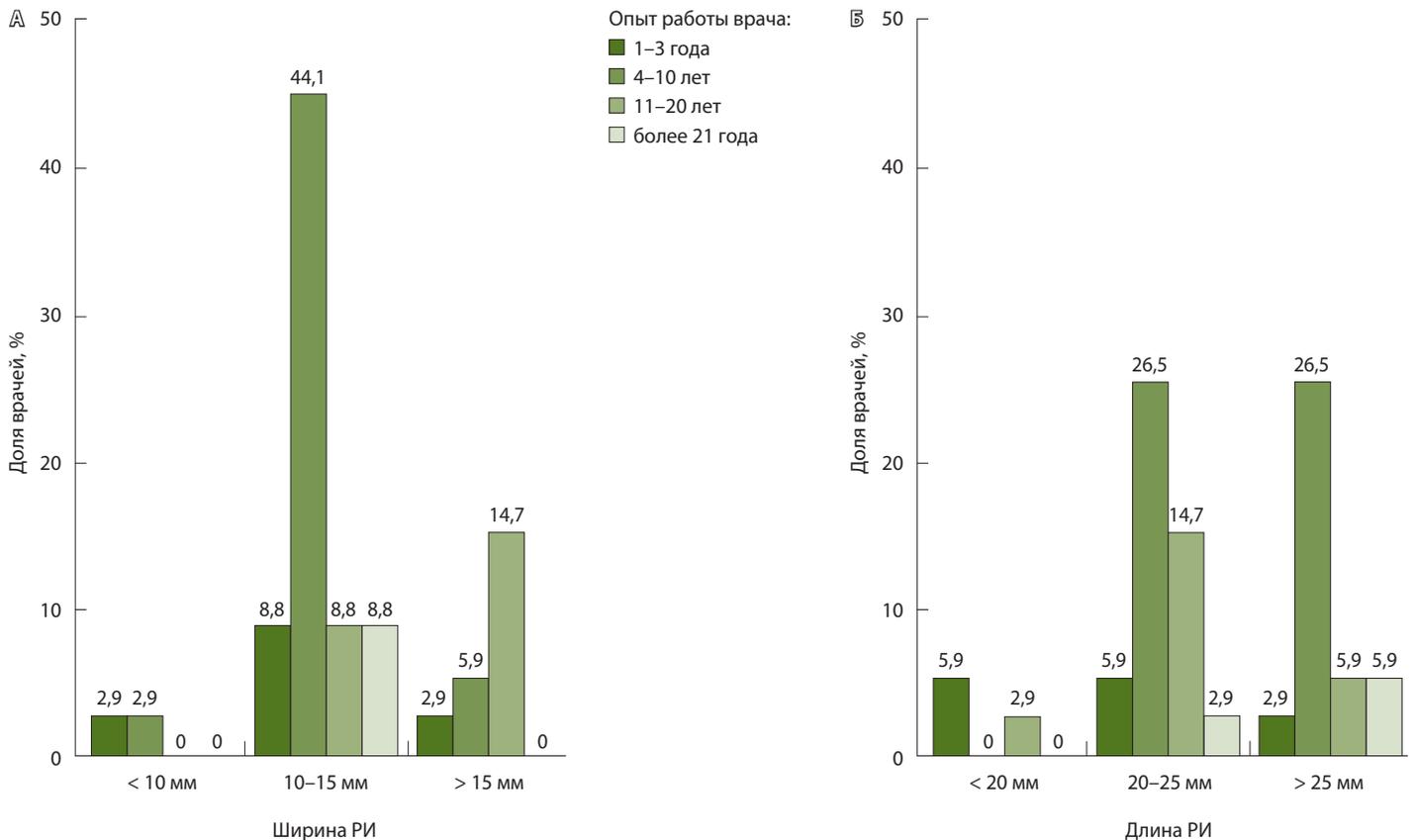


Рис. 3. Распределение вариантов проведения количественной ультразвуковой стеатометрии печени с различием в ширине (А) и длине (Б) региона интереса (РИ) врачами ультразвуковой диагностики (n = 34)

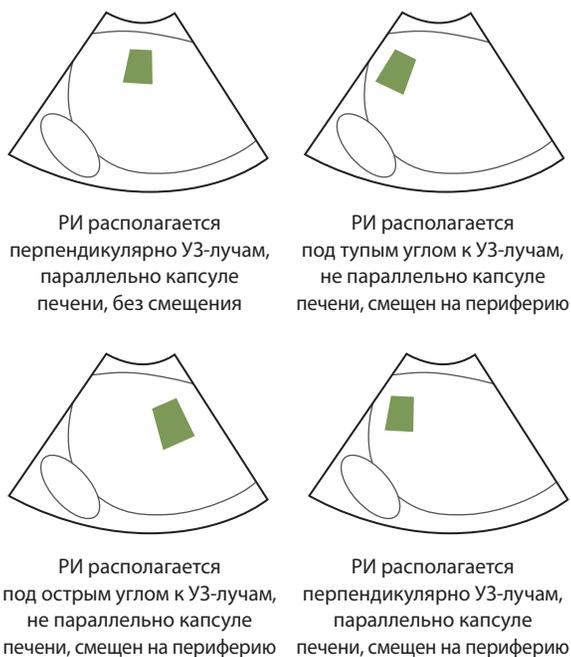


Рис. 4. Варианты проведения количественной ультразвуковой (УЗ) стеатометрии печени с различием в расположении региона интереса (РИ) на эхограмме по отношению к УЗ-лучам и капсуле печени

длина региона интереса (РИ) 20–25 мм, 1 измерение без учета соотношения интерквартильного размаха и медианы.

На основании анализа действующих зарубежных и отечественных клинических рекомендаций, касающихся количественной оценки различных клинко-морфологических форм диффузных изменений печени (преимущественно фиброза)¹ [12–16], и результатов собственных исследований [17–21] нами предложены следующие **правила проведения количественной УЗ-стеатометрии печени у пациентов с подозрением на стеатоз печени** (рис. 9):

- 1) натощак (не рекомендуется принимать пищу, напитки за 4 часа до проведения исследования);
- 2) без предварительной физической нагрузки (за 4 часа до проведения исследования), с отдыхом в положении сидя в течение 15 минут и последующим отдыхом в положении лежа на спине в течение 5 минут до проведения исследования (этого времени обычно достаточно для выбора оптимального расположения РИ в В-режиме);
- 3) расположение пациента лежа на спине с заведенной за голову правой рукой (для расширения межреберных промежутков);

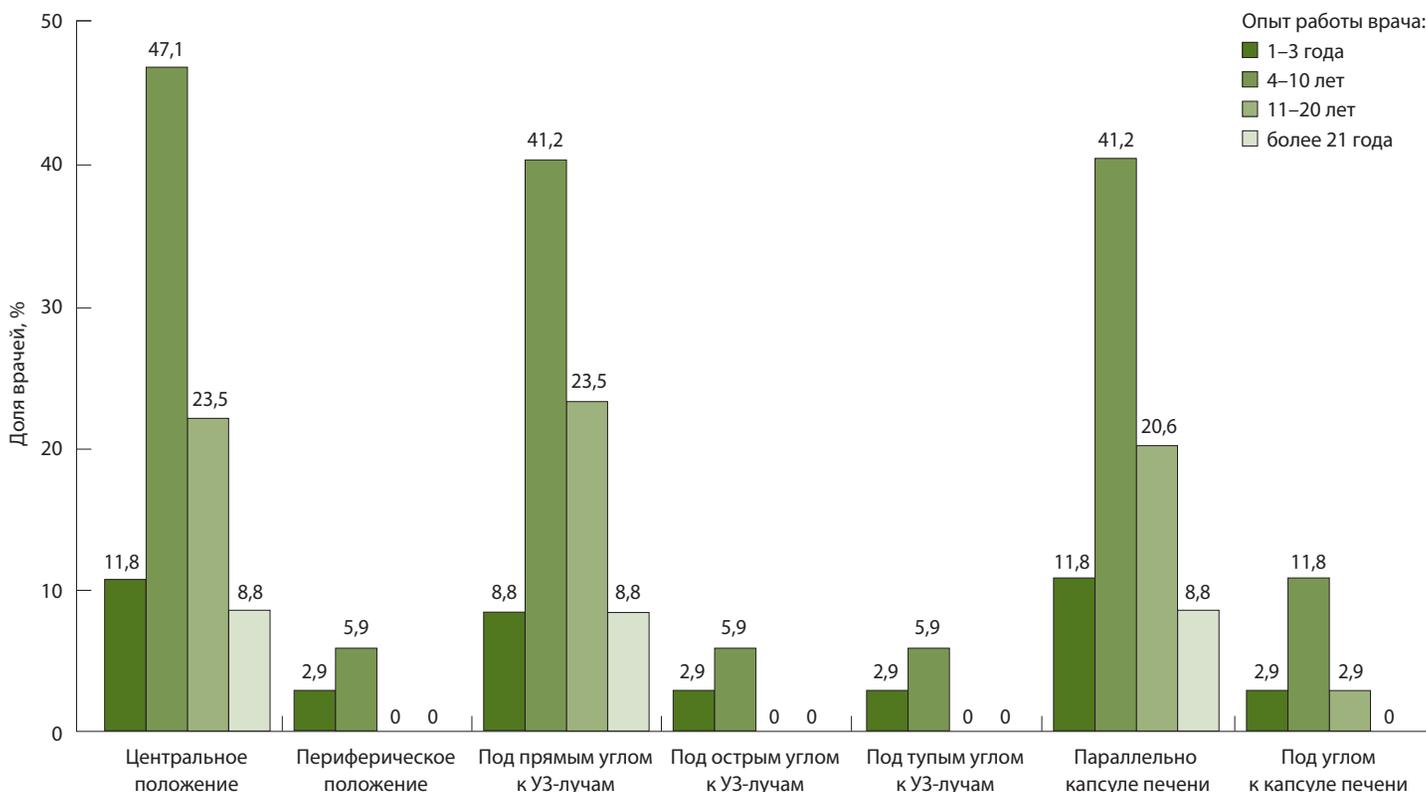


Рис. 5. Распределение вариантов проведения количественной ультразвуковой (УЗ) стеатометрии печени врачами УЗ-диагностики (n = 34) в зависимости от расположения региона интереса (РИ) на эхограмме и по отношению к капсуле печени и к УЗ-лучам

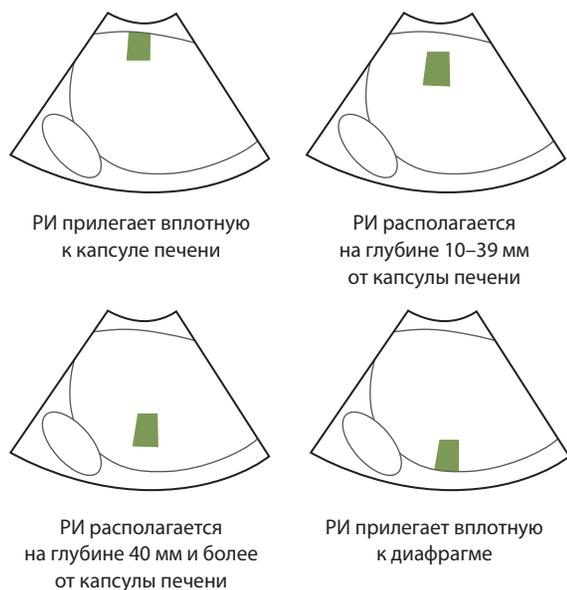


Рис. 6. Варианты проведения количественной ультразвуковой стеатометрии печени с различием в глубине расположения региона интереса (РИ) в паренхиме печени

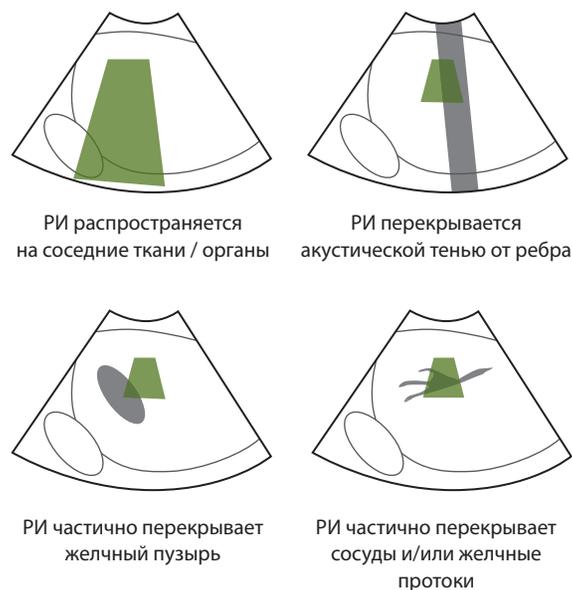


Рис. 7. Варианты проведения количественной ультразвуковой стеатометрии печени с различием в расположении региона интереса (РИ) по отношению к соседним органам и/или структурам

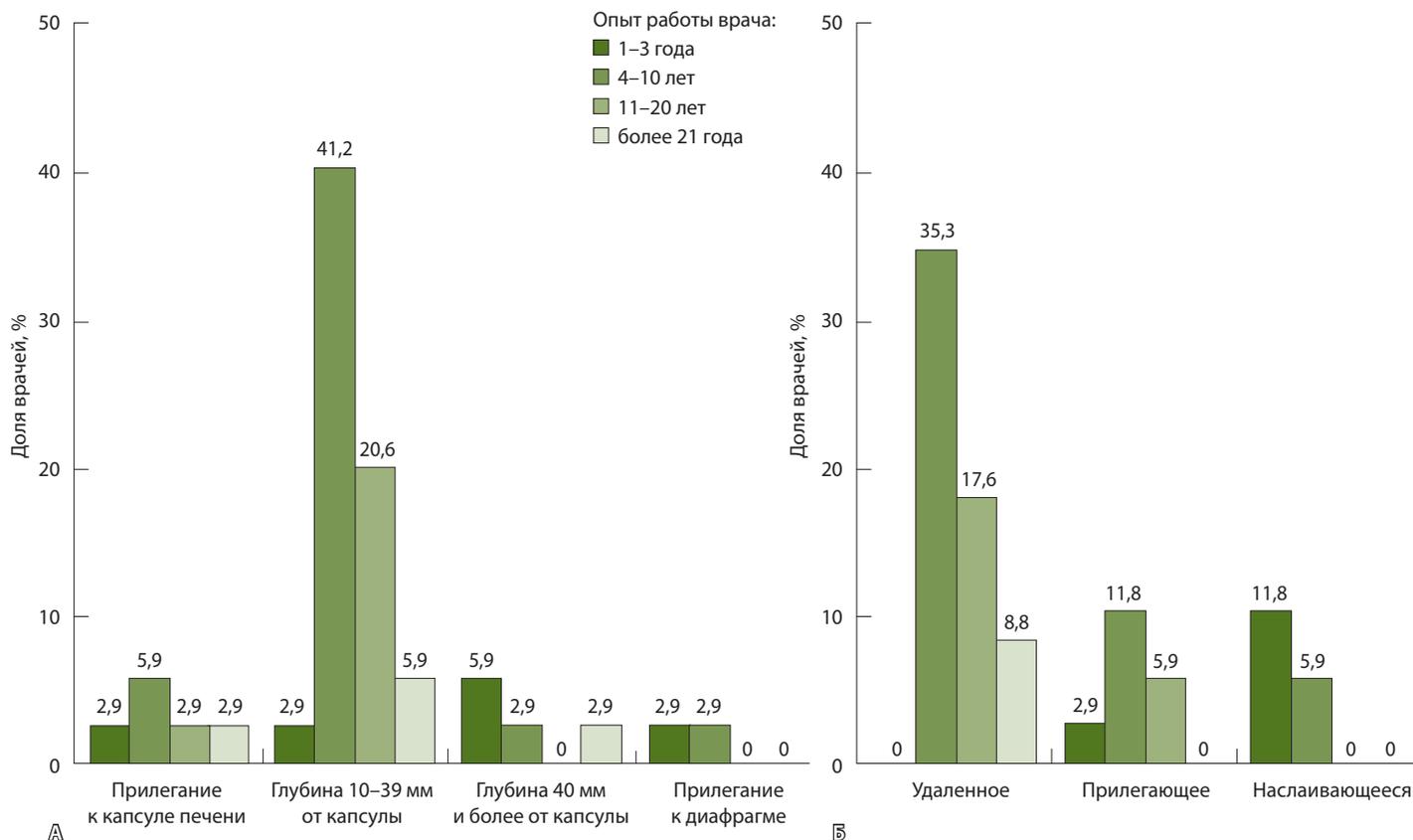


Рис. 8. Варианты проведения врачами ультразвуковой диагностики (n = 34) количественной ультразвуковой стеатометрии печени в зависимости от расположения региона интереса по глубине (А), по отношению к соседним органам и/или структурам (Б)

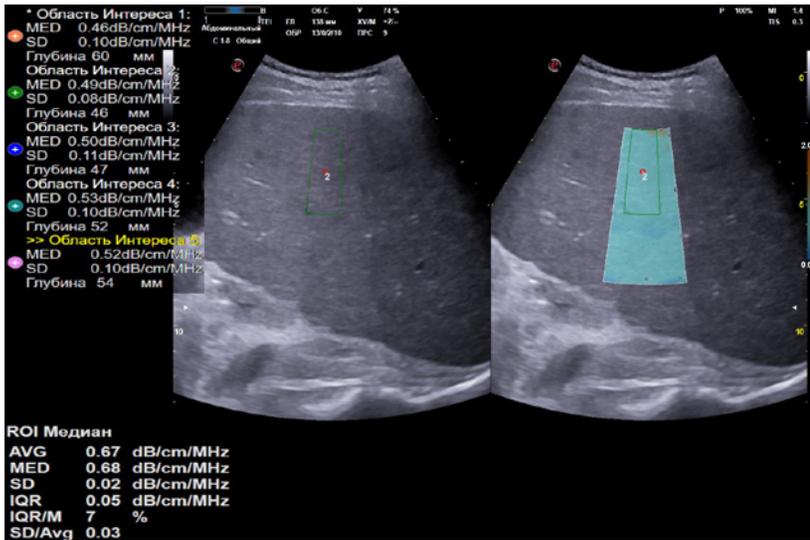


Рис. 9. Эхограмма количественной ультразвуковой стеатометрии печени с определением коэффициента затухания ультразвуковой волны (0,67 дБ/см/МГц, стеатоз печени S1 – минимально выраженный), выполненная по правилам, предложенным авторами

4) расположение датчика по ходу межреберья, в передней, средней, задней подмышечных линиях (linea axillaris anterior, media, posterior) – в зависимости от индивидуальных особенностей расположения печени, в правой доле печени;

5) использовать при наличии возможность сопоставления двух окон с единой визуализацией печени и в В-режиме и в режиме количественной стеатометрии для дополнительного контроля;

6) коррекция размера РИ: средняя ширина – 10–15 мм, большая длина – более 25 мм (для стандартизированной оценки коэффициента затухания УЗ-волны с вовлечением максимального объема ткани печени по глубине), не доходя нижней границей РИ до диафрагмы (оптимальная площадь РИ – 5–6 см²);

7) центральное расположение РИ параллельно капсуле печени, на глубине не менее 10 мм (фиксация верхней границы РИ), под прямым углом к УЗ-лучам для минимизации количества артефактов;

8) расположение РИ вдали от соседних органов и/или структур;

9) в случае наличия у разных моделей УЗ-оборудования первого большого и второго малого проверочного РИ рекомендовано расположение первого РИ по правилу 5, второго РИ – внутри первого РИ по правилу 7;

10) определение среднего значения коэффициента затухания УЗ-волны по данным не менее 5 измерений;

11) отношение интерквартильного размаха (IQR, interquartile range) к медиане (M, median) не более 30%.

Вторая часть

Сравнительный анализ данных количественной УЗ-стеатометрии печени, выполненной по правилам, предложенным авторами, и количественной УЗ-стеатометрии, проведенной по типичным признакам наиболее часто встречающихся «правил» врачей УЗ-диагностики (определены в первой части исследования), выявил более широкие интервалы, в том числе перекрывающие другие, в каждой группе пациентов – с минимально выраженным стеатозом печени (S1), умеренно выраженным (S2) и максимально выраженным (S3) (табл. 1, рис. 10). Статистически значимые различия установлены при диагностике умеренно и максимально выраженного стеатоза печени ($p < 0,05$) по наиболее типичным «правилам» врачей УЗ-диагностики и по правилам, предложенным авторами статьи. Стоит отметить, что при диагностике всех степеней стеатоза с использованием референсного подхода продемонстрирован наибольший интерквартильный размах коэффициента затухания УЗ-волны по сравнению с предложенной нами методикой. Полученные данные также подтверждаются результатами F-теста Фишера, который показывает неравенство дисперсий при использовании измерений по наиболее типичным «правилам» врачей УЗ-диагностики и по правилам, предложенным авторами ($p < 0,05$).

Таблица 1. Описательная статистика коэффициента затухания ультразвуковой волны с использованием наиболее типичных «правил» врачей ультразвуковой диагностики и правил, предлагаемых авторами статьи, Me [Q₁; Q₃]

Степень стеатоза	По наиболее типичным «правилам» врачей ультразвуковой диагностики	По правилам, предлагаемым авторами статьи	Значение p	F-тест	
				F	Значение p
Стеатоз 1-й степени	0,65 [0,56; 0,73]	0,66 [0,65; 0,68]	0,4	–	–
Стеатоз 2-й степени	0,74 [0,68; 0,81]	0,78 [0,75; 0,80]	0,010	0,141	5,506e-11
Стеатоз 3-й степени	0,77 [0,70; 0,86]	0,85 [0,83; 0,88]	0,003	0,082	7,61e-11



Чувствительность и специфичность количественной УЗ-стеатометрии, выполненной по правилам, предложенным авторами, составили 89 и 94% соответственно; количественной УЗ-стеатометрии, выполненной по типичным «правилам» врачей УЗ-диагностики, – 75 и 79% (табл. 2).

Третья часть

Как видно из данных табл. 3, результаты измерений коэффициента затухания УЗ-волны, полученные врачами с разным опытом работы, выполнявшими количественную УЗ-стеатометрию по правилам, предложенным авторами, не продемонстрировали статистически значимых отличий, что свидетельствует в пользу предлагаемой методики.

С целью оценки согласованности и воспроизводимости количественных измерений, проведенных докторами с разным стажем по правилам, предложенным авторами (рис. 11), был рассчитан коэффициент внутриклассовой корреляции (r), который составил 0,948 (95% доверительный интервал 0,914–0,973, $p < 0,001$). Данный коэффициент, использованный для оценки интер- и интраоператорной вариабельности для определения степени согласия между измерениями, проведенными разными операторами, превысил 0,94, что соответствует высокому уровню надежности и воспроизводимости предложенного способа оценки степени стеатоза у пациентов.

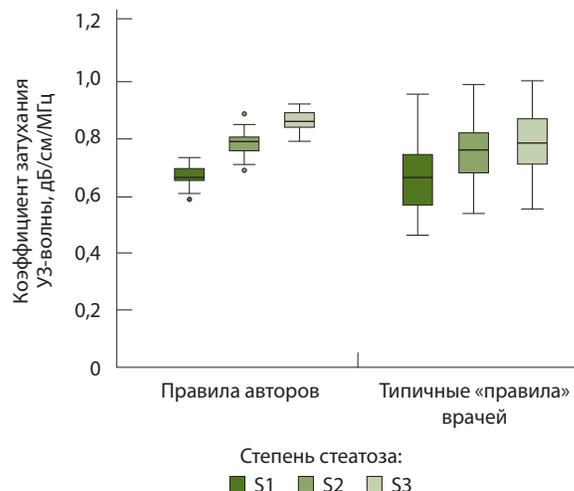


Рис. 10. Распределение показателей количественной ультразвуковой (УЗ) стеатометрии, выполненной по правилам, предложенным авторами, и по типичным признакам наиболее часто встречающихся «правил» врачей УЗ-диагностики

Обсуждение

Данные, полученные в первой части исследования, подтвердили, что врачи с разным стажем работы получают отличающиеся показатели коэффициента затухания УЗ-волны, так как руководствуются «правилами», которые они полагают верными, опираясь на свои знания, опыт или общие сведения мировых и российских

Таблица 2. Сравнительная характеристика методов проведения количественной ультразвуковой стеатометрии на основе таблиц сопряженности

Метод	Результат (n = 271)				Чувствительность	Специфичность
	ИП	ЛО	ЛП	ИО		
Правила, предложенные авторами	155	18	6	92	0,896	0,939
Наиболее типичные «правила» врачей ультразвуковой диагностики	130	43	21	77	0,751	0,786

ИО – истинно отрицательный, ИП – истинно положительный, ЛО – ложноотрицательный, ЛП – ложноположительный

Таблица 3. Сравнительный анализ результатов измерений коэффициента затухания ультразвуковой волны среди врачей с разным опытом (n = 12), Ме [Q₁; Q₃]

Степень стеатоза	Стаж работы				Значение p
	1–3 года	11–20 лет	4–10 лет	более 21 года	
Нет стеатоза	0,575 [0,566; 0,595]	0,575 [0,556; 0,586]	0,587 [0,574; 0,598]	0,585 [0,573; 0,588]	0,6
Стеатоз 1-й степени	0,685 [0,659; 0,704]	0,691 [0,678; 0,704]	0,660 [0,645; 0,698]	0,693 [0,650; 0,701]	0,3
Стеатоз 2-й степени	0,787 [0,746; 0,814]	0,792 [0,758; 0,798]	0,793 [0,757; 0,813]	0,781 [0,746; 0,814]	> 0,9
Стеатоз 3-й степени	0,872 [0,861; 0,877]	0,875 [0,848; 0,887]	0,864 [0,857; 0,871]	0,869 [0,847; 0,879]	0,4

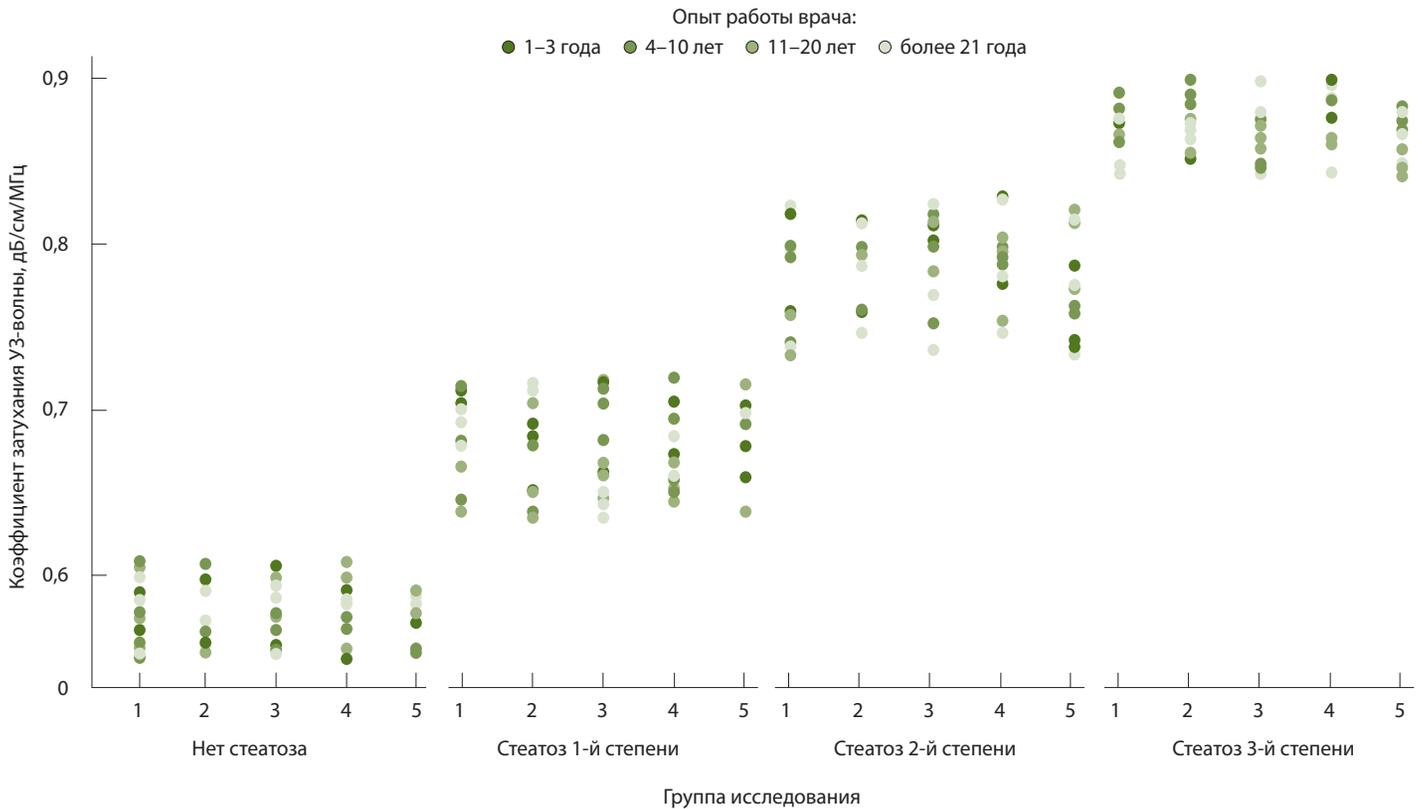


Рис. 11. Сопоставимость результатов измерения коэффициента затухания ультразвуковой волны у врачей ультразвуковой (УЗ) диагностики с разным стажем работы; на оси абсцисс указаны порядковые номера пациентов в группах

рекомендаций по УЗ-диагностике диффузных изменений печени в рамках общего печеночного протокола (например, УЗ-эластографии, для которой правила уже определены, их эффективность доказана) [12, 13, 15, 22]. Показатель коэффициента затухания УЗ-волны в тканях при проведении количественной УЗ-стеатометрии значительно варьировался не только между врачами, имеющими разный опыт работы, но и между врачами с одинаковым стажем. Это говорит о том, что на результаты исследования влияют и уровень опыта врача, и индивидуальные подходы к проведению исследования. Ключевая причина вариативности результатов – отсутствие унифицированного алгоритма выполнения УЗ-стеатометрии, а значит, его разработка и внедрение могли бы минимизировать расхождения и обеспечить высокую точность и надежность метода независимо от опыта специалиста. Анализ архивных эхограмм и наблюдения за выполнением процедуры в реальном времени, проведенные в первой части настоящего исследования, позволили авторам выявить типичные ошибки и предложить набор правил, направленных на нивелирование субъективных факторов. В будущем эти

правила, вероятно, лягут в основу стандартизации методики.

Во второй части исследования в результате сравнительного анализа данных количественной УЗ-стеатометрии, выполненной по правилам, предложенным авторами, и по наиболее типичным «правилам» врачей УЗ-диагностики, выявлены статистически значимые различия при диагностике умеренно выраженного (S2) и максимально выраженного (S3) стеатоза печени ($p < 0,05$). Широкие интервалы коэффициента затухания УЗ-волны при использовании типичных «правил» врачей значительно перекрывали значения в других группах, что снижало точность диагностики. В противоположность этому, показатели коэффициента затухания УЗ-волны, полученные при проведении стеатометрии по предложенным авторами правилам, показали меньший интерквартильный размах, что свидетельствует о большей воспроизводимости и точности методики. Таким образом, унификация методики позволит не только улучшить точность диагностики стеатоза печени, но и стандартизировать подход, обеспечив его надежность в клинической практике.

Вопрос применения количественной УЗ-стеатометрии как самостоятельного метода активно



обсуждается в литературе [6, 7, 23]. В отечественных публикациях часто делается акцент на возможности количественной УЗ-стеатометрии для скрининга и мониторинга стеатоза печени в условиях ограниченных ресурсов, что подтверждает значимость метода в повседневной клинической практике [4, 9, 24]. В зарубежных исследованиях количественная УЗ-стеатометрия рассматривается как инструмент первичной диагностики, позволяющий выделить группы риска и обосновать необходимость более детального обследования [23–25]. Однако в большинстве случаев авторы подчеркивают необходимость использования стеатометрии в сочетании с другими методами, такими как эластография или лабораторные маркеры, для повышения диагностической точности, не приводя конкретных правил проведения метода стеатометрии [7, 11, 26]. Обобщение этих данных подтверждает, что методика имеет потенциал для самостоятельного применения в отдельных клинических ситуациях, однако наибольшая ее ценность раскрывается при унифицированном выполнении врачами с разным опытом работы и интеграции в комплексный диагностический подход. Предложенные нами правила проведения количественной УЗ-стеатометрии гармонично сочетаются с существующими российскими и мировыми клиническими рекомендациями по диагностике заболеваний печени. В частности, наш подход основан на ключевых принципах, отраженных в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (англ. European Association for the Study of the Liver – EASL) [27, 28], Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (англ. American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) [29], действующих российских клинических рекомендаций¹. Однако в рамках наших правил эти положения были синтезированы именно в отношении стеатозной болезни печени, дополнены на основе собственного многолетнего клинического опыта и анализа большого массива данных, что позволило оптимизировать подход для улучшения воспроизводимости, точности и универсальности метода в клинической практике [17–21]. Таким образом, правила, предложенные авторами, включают как уже доказавшие свою эффективность положения относительно диффузных изменений печени, адаптированные под метод стеатометрии, так и свои собственные дополнения, которые направлены на минимизацию влияния субъективных факторов и повышение

чувствительности и специфичности диагностики стеатозной болезни печени.

Результаты третьей части исследования подтвердили высокую воспроизводимость предложенных правил выполнения количественной УЗ-стеатометрии. Независимо от опыта врачей, унифицированный подход обеспечивал сопоставимые результаты в разных группах пациентов. Это подчеркивает универсальность и практическую применимость методики в условиях клинической практики. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности предложенного алгоритма на более широких выборках специалистов и пациентов.

Количественная УЗ-стеатометрия как самостоятельный метод безусловно обладает высоким потенциалом для использования, особенно для скрининга и динамического наблюдения за состоянием печени у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением или другими факторами риска [5]. Однако необходимо учитывать, что изолированное использование стеатометрии без оценки жесткости или фиброза паренхимы печени может ограничивать возможности диагностики на более поздних стадиях заболевания [7]. Полное мультипараметрическое исследование печени, включающее помимо стеатометрии оценку жесткости органа и воспалительной активности, совместно с дополнительным лабораторным исследованием остается предпочтительным для комплексной оценки состояния печени при подозрении на прогрессирующие формы стеатогепатита или фиброза [30–32], что необходимо учитывать при дальнейшем исследовании метода. Таким образом, стандартизация правил выполнения УЗ-стеатометрии позволяет достичь высокой степени воспроизводимости и точности метода, что делает его важным компонентом комплексного подхода, при этом методику количественной стеатометрии можно успешно применять в отрыве от полного печеночного протокола, особенно в ситуациях, требующих быстрого и доступного скрининга.

Заключение

Предложены правила проведения количественной УЗ-стеатометрии печени, основанной на определении коэффициента затухания УЗ-волны в тканях, которые позволяют врачам с разным опытом работы демонстрировать высокую воспроизводимость метода с максимальными уровнями чувствительности (89%) и специфичности (94%). ©

¹ Неалкогольная жировая болезнь печени. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_2 (дата обращения 15.10.2024).



Опросник, касающийся методики проведения количественной ультразвуковой стеатометрии печени, разработанный для исследования

Утвержден на заседании проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 17.01.2022), размещен в свободном доступе на сайте лаборатории по ссылке: <http://borsukov.ru/steato>.

- 1. Необходимо ли пациенту голодать до начала исследования?**
 Да Нет
- 2. Если Ваш ответ «Да», то в течение какого времени пациенту рекомендовано воздерживаться от приема пищи до проведения исследования?**
 До 2 часов 3–4 часа 5–6 часов 7–8 часов
- 3. Необходим ли пациенту физический отдых перед проведением исследования?**
 Да Нет
- 4. Если Ваш ответ «Да», то в течение какого времени пациенту рекомендовано физически отдыхать (сидя или лежа) до проведения исследования?**
 До 5 минут 6–10 минут 11–15 минут 16–20 минут 21–30 минут Более 30 минут
- 5. В каком положении необходимо проводить количественную УЗ-стеатометрию для максимально быстрого получения корректных результатов?**
 Лежа на спине
 Лежа на левом боку
 Лежа на спине с заведенной за голову правой рукой
 Лежа на спине с заведенными за голову обеими руками
- 6. Влияет ли на корректность получаемых показателей УЗ-стеатометрии дыхание пациента во время измерения коэффициента затухания УЗ-волны?**
 Да Нет
- 7. Если Ваш ответ «Да», то в какой момент дыхания пациента вероятнее всего получить корректные показатели?**
 Во время глубокого вдоха
 На задержке дыхания после глубокого вдоха
 Во время глубокого выдоха
 На задержке дыхания после глубокого выдоха
 На задержке дыхания без форсированного вдоха и/или выдоха
- 8. Влияет ли на корректность получаемых показателей УЗ-стеатометрии длина региона интереса?**
 Да Нет
- 9. Если Ваш ответ «Да», то при какой длине региона интереса вероятнее всего получить корректные показатели?**
 Малая длина (до 20 мм)
 Средняя длина (20–25 мм)
 Большая длина (более 25 мм)
- 10. Влияет ли на корректность получаемых показателей УЗ-стеатометрии ширина региона интереса?**
 Да Нет



11. Если Ваш ответ «Да», то при какой ширине региона интереса вероятнее всего получить корректные показатели?
- Малая ширина (до 10 мм)
 - Средняя ширина (10–15 мм)
 - Большая ширина (более 15 мм)
12. Влияет ли на корректность получаемых показателей УЗ-стеатометрии глубина расположения региона интереса?
- Да
 - Нет
13. Если Ваш ответ «Да», то при какой глубине расположения региона интереса вероятнее всего получить корректные показатели?
- Прилегание к капсуле печени
 - Глубина 10–20 мм от капсулы печени
 - Глубина 21–39 мм от капсулы печени
 - Глубина 40 мм и более от капсулы печени
 - Прилегание к диафрагме
14. Влияет ли на корректность получаемых показателей УЗ-стеатометрии угол расположения региона интереса по отношению к УЗ-лучам?
- Да
 - Нет
15. Если Ваш ответ «Да», то при каком угле расположения региона интереса по отношению к УЗ-лучам вероятнее всего получить корректные показатели?
- Прямой угол
 - Тупой угол
 - Острый угол
16. Влияет ли на корректность получаемых показателей УЗ-стеатометрии угол расположения региона интереса по отношению к капсуле печени?
- Да
 - Нет
17. Если Ваш ответ «Да», то при каком расположении региона интереса по отношению к капсуле печени вероятнее всего получить корректные показатели?
- Параллельно капсуле печени
 - Под углом к капсуле печени
18. Влияет ли на корректность получаемых показателей УЗ-стеатометрии место расположения региона интереса на эхограмме?
- Да
 - Нет
19. Если Ваш ответ «Да», то при каком расположении региона интереса на эхограмме вероятнее всего получить корректные показатели?
- Центральное
 - Периферическое
20. Влияет ли на корректность получаемых показателей УЗ-стеатометрии расположение региона интереса по отношению к соседним органам и структурам?
- Да
 - Нет
21. Если Ваш ответ «Да», то при каком расположении региона интереса по отношению к соседним органам и структурам вероятнее всего получить корректные показатели?
- Отдаленное
 - Прилегающее
 - Наслаивающееся
22. Сталкиваетесь ли Вы со сложностью оценки показателей количественной УЗ-стеатометрии в динамике с учетом значительной разницы между получаемыми числами?
- Да
 - Нет



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Д.Ю. Шестакова – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, идея статьи, написание текста; А.В. Борсуков – участие в разработке концепции и дизайна исследования, редактирование текста. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingham J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A state-of-the-art review. *J Obes Metab Syndr.* 2023;32(3):197–213. doi: 10.7570/jomes23052.
2. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, Swain MG, Congly SE, Kaplan GG, Shaheen AA. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):851–861. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
3. Ciardullo S, Carbone M, Invernizzi P, Perseghin G. Exploring the landscape of steatotic liver disease in the general US population. *Liver Int.* 2023;43(11):2425–2433. doi: 10.1111/liv.15695.
4. Muthiah MD, Cheng Han N, Sanyal AJ. A clinical overview of non-alcoholic fatty liver disease: A guide to diagnosis, the clinical features, and complications – What the non-specialist needs to know. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24 Suppl 2:3–14. doi: 10.1111/dom.14521.
5. Жирков ИИ, Гордиенко АВ, Павлович ИМ, Голофеевский ВЮ, Маковеева ОВ. Неинвазивные методы диагностики стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(5):61–66. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-61-66. Zhirkov II, Gordienko AV, Pavlovich IM, Golofeevsky VYu, Makoveeva OV. [Noninvasive methods of diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease]. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(5):61–66. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-61-66.
6. Тарасова ОИ, Кухарева ЕИ, Красницкая СК, Мазурчик НВ, Нгамени МЯ, Малинина НА, Зыкин БИ, Огурцов ПП. Оценка эффективности ультразвуковой сдвиговой эластометрии и стеатометрии печени. *Терапевтический архив.* 2020;92(4):17–22. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000497. Tarasova OI, Kuhareva EI, Krasnitskaya SK, Mazurchik NV, Ngameni MY, Malinina NA, строэнтерология. 2024;58(2):114–120. doi: 10.22141/2308-2097.58.2.2024.604.
7. Серкова МЮ, Скворцова ТЭ, Бакулин ИГ. Диагностические возможности метода эластографии и стеатометрии сдвиговой волны у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;184(12):49–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-49-52. Serkova MYu, Skvortsova TE, Bakulin IG. [Diagnostic possibilities of the method of elastography and shear wave steatometry of patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;184(12):49–52. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-49-52.
8. de Oliveira Andrade LJ, Matos de Oliveira GC. Quantificação da ecogenicidade da doença pancreática gordurosa não alcoólica – esteatometria pancreática [Quantification of ecogenicity of non-alcoholic fatty pancreatic disease – pancreatic steatometry]. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas.* 2020;19(2):243–248. Portuguese. doi: 10.9771/cmbio.v19i2.34707.
9. Mare RG, Lupusoru R, Sporea I, Popescu A, Sima A, Timar R, Sirlu R, Less S. Steatosis and fibrosis predictive scores in patients with type 2 diabetes. *Ultrasound Med Biol.* 2022;48 Suppl 1:S11–S12. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.04.049.
10. Karaman ZF, Hatipoğlu N, Kardaş F, Saraçoğlu S, Direk G, Kendirci M, Coşkun A. Identifying the effects of excess weight, metabolic syndrome and insulin resistance on liver stiffness using ultrasound elastography in children. *Turk J Pediatr.* 2022;64(4):671–682. doi: 10.24953/turkjped.2021.1876.
11. Ягмур ВБ, Демешкина ЛВ, Меланіч СЛ, Кислова ПМ. Вплив віку, індексу маси тіла та статі на сонографічні показники печінки у пацієнтів з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки. *Гастроентерологія.* 2024;58(2):114–120. doi: 10.22141/2308-2097.58.2.2024.604. Yagmur VB, Demeshkina LV, Melanich SL, Kislova PM. [Influence of age, body mass index and gender on sonographic indicators of the liver in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease]. *Gastroenterologia.* 2024;58(2):114–120. Ukrainian. doi: 10.22141/2308-2097.58.2.2024.604.
12. Ferraioli G, Barr RG, Berzigotti A, Sporea I, Wong VW, Reiberger T, Karlas T, Thiele M, Cardoso AC, Ayonrinde OT, Castera L, Dietrich CF, Iijima H, Lee DH, Kemp W, Oliveira CP, Sarin SK. WFUMB Guideline/Guidance on liver multiparametric ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on liver ultrasound elastography. *Ultrasound Med Biol.* 2024;50(8):1071–1087. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2024.03.013.
13. Ferraioli G, Barr RG, Berzigotti A, Sporea I, Wong VW, Reiberger T, Karlas T, Thiele M, Cardoso AC, Ayonrinde OT, Castera L, Dietrich CF, Iijima H, Lee DH, Kemp W, Oliveira CP, Sarin SK. WFUMB Guidelines/Guidance on liver multiparametric ultrasound. Part 2: Guidance on liver fat quantification. *Ultrasound Med Biol.* 2024;50(8):1088–1098. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2024.03.014.
14. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology.* 2020;296(2):263–274. doi: 10.1148/radiol.2020192437.
15. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, de Knecht R, de Ledinghen V, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Thiele M. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, Update 2017 (Long version). *Ultraschall Med.* 2017;38(4):e16–e47. doi: 10.1055/s-0043-103952.
16. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correias JM, Gilja OH, Klausner AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Dra-



- konaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre RF, Jenssen C, Ohlinger R, Săftoiu A, Schaefer F, Dietrich CF; EFSUMB. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med.* 2013;34(3):238–253. doi: 10.1055/s-0033-1335375.
17. Венидиктова ДЮ, Борсуков АВ. Ультразвуковая количественная стеатометрия печени у пациентов с избыточной массой жира: возможности усовершенствованной методики. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020;11(1):64–69. doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-64-69. Venidiktova DYU, Borsukov AV. [Ultrasound quantitative liver steatometry in overweight patients: The possibilities of improved technique]. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2020;11(1):64–69. Russian. doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-64-69.
18. Венидиктова ДЮ, Борсуков АВ. Немедикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени: оценка эффективности ультразвуковой стеатометрией. *Медицинский алфавит.* 2020;(10):38–42. doi: 10.33667/2078-5631-2020-10-38-42. Venidiktova DYU, Borsukov AV. [Non-drug treatment of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of effectiveness with ultrasound steatometry]. *Medical alphabet.* 2020;(10):38–42. Russian. doi: 10.33667/2078-5631-2020-10-38-42.
19. Борсуков АВ, Шестакова ДЮ, Скутарь АИ. Спектр диагностических возможностей ультразвуковой эластометрии печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диффузными изменениями в печени. *Медицинский алфавит.* 2024;1(6):51–57. doi: 10.33667/2078-5631-2024-6-51-57. Borsukov AV, Shestakova DYU, Skutar' AI. [The range of diagnostic possibilities of ultrasound liver elastometry in patients with chronic heart failure and diffuse changes in the liver]. *Medical alphabet.* 2024;1(6):51–57. Russian. doi: 10.33667/2078-5631-2024-6-51-57.
20. Борсуков АВ, Венидиктова ДЮ, Скутарь АИ, Ахмедова АР. Эластография и стеатометрия печени с позиции мировых экспертов 2018–2022 гг. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2023;6(3):32–40. doi: 10.37174/2587-7593-2023-6-3-32-40. Borsukov AV, Venidiktova DYU, Skutar AI, Ahmedova AR. [Elastography and steatometry of the liver from the position of world experts 2018–2022]. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy.* 2023;6(3):32–40. Russian. doi: 10.37174/2587-7593-2023-6-3-32-40.
21. Венидиктова ДЮ. Уровень комплаентности пациентов как основа назначения персонализированного немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Практическая медицина.* 2021;19(1):96–104. doi: 10.32000/2072-1757-2021-1-96-104. Venidiktova DYU. [Patient compliance level as a basis for personalization of non-drug treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *Practical Medicine.* 2021;19(1):96–104. Russian. doi: 10.32000/2072-1757-2021-1-96-104.
22. Морозова ТГ, Борсуков АВ, Буеверов АО. Мультипараметрическая эластография. Принципы индивидуального подбора при диффузных заболеваниях печени. *Медицинский совет.* 2017;15:148–152. doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-148-152. Morozova TG, Borsukov AV, Bueverov AO. [Multiparametric elastography – principles of individual selection in the diffuse liver diseases]. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(15):148–152. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-148-152.
23. Савченков ЮН, Труфанов ГЕ, Фокин ВА, Ионина ЕА, Аракелов СЭ, Титова ИЮ, Ефимцев АЮ, Мелтонян АР. Методы лучевой визуализации в диагностике хронических заболеваний печени. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2024;14(2):111–122. doi: 10.20340/vmi-rvz.2024.2.MIM.1. Savchenkov YuN, Trufanov GE, Fokin VA, Ionova EA, Arakelov SE, Titova IYu, Efimtsev AYU, Meltonyan AR. [Methods of radiology in the diagnostics of chronic liver diseases]. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health).* 2024;14(2):111–122. Russian. doi: 10.20340/vmi-rvz.2024.2.MIM.1.
24. Диомидова ВН, Тарасова ЛВ, Цыганова ЮВ, Валеева ОВ, Иванова АЛ. Ультразвуковая эластография печени с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения НАЖБП. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;(9):45–54. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-45-54. Diomidova VN, Tarasova LV, Tsyganova YuV, Valeeva OV, Ivanova AL. [Ultrasound hepatic elastography with decaying signal technology allows assessing the degree of steatosis and dynamic monitoring of the effectiveness of NAFLD treatment]. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;(9):45–54. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-45-54.
25. Gong W, Ren H, Tong H, Shen X, Luo J, Chen S, Lai J, Chen X, Chen H, Yu W. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16 Suppl 1:339–345.
26. Liebig S, Stöckmann N, Geier A, Rau M, Schattenberg J, Bahr M, Manns M, Schulze-Osthoff K, Jaeckel E, Bantel H. Diagnostic algorithm to detect NASH and fibrosis in NAFLD patients with low NAFLD fibrosis score or liver stiffness. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2020;58(01):14–15. doi: 10.1055/s-0039-3402138.
27. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
28. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts.* 2016;9(2):65–90. doi: 10.1159/000443344.
29. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, Kleiner DE, Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797–1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
30. Ferraioli G, Raimondi A, Maiocchi L, De Silvestri A, Poma G, Kumar V, Barr RG. Liver fat quantification with ultrasound: Depth dependence of attenuation coefficient. *J Ultrasound Med.* 2023;42(10):2247–2255. doi: 10.1002/jum.16242.
31. Gaber A, Youness HA, Hamdy A, Abdelaal HM, Hassan AM. Automatic classification of fatty liver disease based on supervised learning and genetic algorithm. *Appl Sci.* 2022;12(1):521. doi: 10.3390/app12010521.
32. Destrempe F, Gesnik M, Chayer B, Roy-Cardinal MH, Olivié D, Giard JM, Sebastiani G, Nguyen BN, Cloutier G, Tang A. Quantitative ultrasound, elastography, and machine learning for assessment of steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic liver disease. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262291. doi: 10.1371/journal.pone.0262291.



An algorithm for quantitative ultrasound steatometry of the liver: development of the technique and evaluation of its sensitivity, specificity, and reproducibility

D.Yu. Shestakova¹ • A.V. Borsukov¹

Rationale: Due to rising prevalence of metabolic syndrome, obesity and type 2 diabetes mellitus, the prevalence of metabolic-associated hepatic steatosis has amounted to 38–42% worldwide. The burden of its dangerous complications, such as steatohepatitis, liver fibrosis and cirrhosis, hepatocellular carcinoma, make the search for effective diagnostic methods of liver steatosis a priority. However, lack standardization of assessments reduces the accuracy and reproducibility of their results and requires elaboration of unified protocols for such assessments.

Aim: To develop a unified algorithm for quantitative ultrasound steatometry of the liver and to evaluate its diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, and reproducibility).

Methods: This was a three step study, with its 1st part including 34 specialists on echography diagnostics aged 28 to 64 years with varying levels of experience (1 to 3 years, n = 5, 15.6%; 4 to 10 years, n = 18, 50%; 11 to 20 years, n = 8, 25%; ≥ 21 years: n = 3, 9.4%). The accuracy of quantitative ultrasound steatometry procedure evaluated with a test questionnaire, by analysis of archived echograms (340 clinical cases), and real-time ultrasound steatometry performed in 102 patients under the direct or remote supervision of the authors. In the 2nd part of the study we examined 173 patients with liver steatosis confirmed by multiparametric echography, comprehensive clinical and biochemical SteatoTest, magnetic resonance spectroscopy, multiaxial computed tomography with color mapping, dual-energy X-ray absorptiometry in the "whole body" mode, and histological examination of liver biopsy samples.

In the 3rd part of the study we assessed the reproducibility of the quantitative ultrasound steatometry algorithm proposed by the authors, 12 ultrasound diagnostic physicians with varying levels of experience were involved (1 to 3 years: n = 3; 4 to 10 years: n = 3; 11 to 20 years: n = 3; more than 21 years: n = 3). Each physician examined 20 patients (5 patients in groups with no steatosis and with histologically confirmed steatosis of grades 1 to 3).

Results: In the 1st part of the study, we identified the main patterns of quantitative ultrasound steatometry of the liver by specialists in the ultrasound

diagnostics. Based on the international and Russian guidelines, as well as our own research, we proposed standardized operational procedure for quantitative ultrasound steatometry. The comparative analysis in the 2nd part of the study showed that the implementation of the operational procedure proposed by the author was associated with more narrow intervals for the ultrasound wave attenuation coefficient and better reproducibility, compared to the most common "rules" used by specialists in the ultrasound diagnostics. There were significant differences in the diagnosis of moderate and maximal steatosis with these two approaches ($p < 0.05$). The sensitivity and specificity of the operational procedure proposed by the authors were 89% and 94%, respectively, compared to 75% and 79% for the commonly used approach. In the 3rd part of the study, there were no significant differences in the ultrasound wave attenuation coefficient measured by specialists with various levels of experience according to the authors' algorithm. The inter-rater correlation coefficient was 0.948 (95% confidence interval [0.914; 0.973], $p < 0.001$), confirming the authors method's high reproducibility and consistency.

Conclusion: We have proposed an operational procedure for ultrasound quantitative steatometry of the liver, based on determination of the attenuation coefficient of the ultrasound wave in tissues. The implementation of this algorithm by medical specialists irrespective of their working experience provides high reproducibility of the method, with maximal sensitivity (89%) and specificity (94%).

Key words: ultrasound, steatosis, steatometry, algorithm, guidelines, region of interest

For citation: Shestakova DYu, Borsukov AV. An algorithm for quantitative ultrasound steatometry of the liver: development of the technique and evaluation of its sensitivity, specificity, and reproducibility. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(7):351–366. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-037.

Received 15 October 2024; revised 4 December 2024; accepted 15 December 2024; published online 26 December 2024

Daria Yu. Shestakova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Problem Scientific Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies";
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>
✉ Ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russian Federation. E-mail: daria@venidiktova.ru

Alexey V. Borsukov – MD, PhD, Professor, Head of the Problem Scientific Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies";
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>.
E-mail: bor55@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

D.Yu. Shestakova, the study concept and design, the study conduct, data collection, analysis and interpretation, the paper concept, text writing; A.V. Borsukov, participation in the study concept and design, text editing. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Smolensk State Medical University; ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russian Federation



Оригинальная статья

Диагностическая точность оценки степени фиброза поджелудочной железы с использованием искусственного интеллекта: опыт одного центра

Карнаухов Н.С.¹ • Шурыгина Е.И.¹ • Волошин М.В.¹ • Макаренко Н.В.¹ • Согомоян М.Г.¹ • Никонова Ю.Б.¹ • Дубцова Е.А.¹ • Винокурова Л.В.¹ • Лесько К.А.¹ • Бордин Д.С.^{1,2,3} • Хомерики С.Г.¹ • Хатьков И.Е.^{1,2}

Обоснование. Хронический панкреатит – длительно текущее фиброзно-воспалительное заболевание поджелудочной железы, снижающее качество жизни пациентов и сопровождаемое опасными для жизни осложнениями. В основе хронического панкреатита лежат фиброзно-воспалительные изменения в ткани поджелудочной железы. Необходимость повышения точности диагностики раннего фиброза обусловлена тем, что при использовании традиционных визуальных шкал могут возникать расхождения в оценках.

Цель – оценить диагностическую точность существующих шкал визуальной оценки степени фиброза поджелудочной железы по сравнению с методами цифрового анализа изображений.

Материал и методы. Морфометрический анализ оценки степени фиброза поджелудочной железы проведен на послеоперационном материале 118 пациентов с применением двух оценочных полуколичественных визуальных шкал: G. Klöppel, B. Maillett (1991) и О.В. Паклиной и соавт. (2011), а также с использованием разметки цифровых изображений в программе ASAP и алгоритма искусственного интеллекта в программе QuPath. Оценивали степень интралобулярного и перилобулярного фиброза, а также их интегративный показатель (ИП).

Результаты. Оценка фиброза поджелудочной железы с помощью 12-балльной системы

градации (ИП) G. Klöppel, B. Maillett показала следующее распределение: фиброз слабой степени (ФСС) – 55,9% случаев, умеренной (ФУС) – 25,4%, выраженной (ФВС) – 16,1%, отсутствие фиброза (ФО) – 2,5% случаев. При использовании системы О.В. Паклиной и соавт. результаты были следующими: ФСС – 66,1% случаев, ФУС – 15,2%, ФВС – 12,7%, ФО – 5,9% случаев. Сравнение классических систем выявило расхождение в определении степени фиброза в 27,9% случаев, что обусловило применение более объективных методов цифрового анализа изображений. При сопоставлении среднего процента площади фиброза, определенной с помощью программы ASAP, с уровнем фиброза по шкале G. Klöppel, B. Maillett данные распределились следующим образом: при ФСС площадь фиброза составила в среднем 6,9%, при ФУС – 30%, при ФВС – 65%. Аналогичные показатели, полученные при подсчете клеток в QuPath, составили: ФСС – 8,2%, ФУС – 27,9%, ФВС – 69,3%. Использование цифровых методов анализа изображений показало более высокую конкордантность между ними ($R = 0,937$) относительно сравнения между классическими шкалами ($R = 0,811$). При сравнении методов оценки фиброза поджелудочной железы в отношении точности диагностики хронического панкреатита с помощью ROC-анализа лучший результат показал метод подсчета клеток в программе QuPath ($AUC = 0,943$). При

использовании метода подсчета площадей с помощью ASAP AUC составила 0,910, классического метода G. Klöppel, B. Maillett – 0,879, шкалы О.В. Паклиной и соавт. – 0,808.

Заключение. Цифровой анализ гистопрепаратов характеризуется более сильной статистически значимой конкордантностью и точностью диагностики в сравнении с визуальными шкалами, поэтому может быть использован в клинической практике.

Ключевые слова: хронический панкреатит, фиброз поджелудочной железы, искусственный интеллект, QuPath, ASAP

Для цитирования: Карнаухов НС, Шурыгина ЕИ, Волошин МВ, Макаренко НВ, Согомоян МГ, Никонова ЮБ, Дубцова ЕА, Винокурова ЛВ, Лесько КА, Бордин ДС, Хомерики СГ, Хатьков ИЕ. Диагностическая точность оценки степени фиброза поджелудочной железы с использованием искусственного интеллекта: опыт одного центра. Альманах клинической медицины. 2024;52(7):367–376. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-038.

Поступила 04.10.2024; доработана 15.11.2024; принята к публикации 18.11.2024; опубликована онлайн 25.12.2024



Карнаухов Николай Сергеевич – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением, ст. науч. сотр. лаборатории инновационной патоморфологии, врач-патологоанатом¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>.
E-mail: n.karnaukhov@mknc.ru

Шурыгина Елена Ивановна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0571-2803>
✉ 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, Российская Федерация. E-mail: e.shurygina@mknc.ru

Волошин Марк Витальевич – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-3542>.
E-mail: markvoloshin95@gmail.com

Макаренко Надежда Викторовна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7990-3170>.
E-mail: n.makarenko@mknc.ru

Согомонян Мария Гевандовна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения¹;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8649-7493>.
E-mail: m.sogomonyan@mknc.ru

Никонова Юлия Борисовна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2606-4876>.
E-mail: yu.nikonova@mknc.ru

Дубцова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зав. отделением патологии поджелудочной железы и желчных путей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-7505>. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

Винокурова Людмила Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-4681>.
E-mail: l.vinokurova@mknc.ru

Лесько Константин Александрович – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгенологии отдела лучевых методов диагностики и лечения¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9814-0172>.
E-mail: k.lesko@mknc.ru

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта¹; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии²; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины³;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>.
E-mail: dbordin@mail.ru

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией инновационной патоморфологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>. E-mail: xomerp@mail.ru

Хатьков Игорь Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор¹, зав. кафедрой факультетской хирургии лечебного факультета²;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>.
E-mail: i.hatkov@mknc.ru

¹ ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения города Москвы»; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Российская Федерация

Фиброз поджелудочной железы – состояние, при котором происходит замещение нормальных структур соединительной (рубцовой) тканью, не выполняющей функции паренхимы органа. Фиброз развивается при возрастной инволюции поджелудочной железы, а также сопровождает ряд патологических процессов, прежде всего воспалительных и неопластических, потенцируя физиологическую недостаточность органа и усугубляя течение основного заболевания [1–3]. Первоначально фиброз возникает перилобулярно (в междольковых пространствах), сдавливая протоки и сосудисто-нервные пучки, что ухудшает трофику и вызывает гипоксию, а затем распространяется интралобулярно – внутрь ацинарных структур с частичным или полным их замещением, постепенно замещает паренхиму, что, в свою очередь, снижает способность к регенерации и функциональную активность поджелудочной железы [4, 5].

Хронический панкреатит (ХП) – самая частая причина фиброза ткани поджелудочной железы – представляет собой сложный фиброзно-воспалительный процесс с многочисленными этиологическими факторами. В зависимости от механизмов развития хронического воспаления выделяют алкогольный, метаболический, аутоиммунный,

наследственный, обструктивный, перитуморальный, парадуоденальный и идиопатический панкреатит [1, 5–8]. Фиброз играет важную роль в диагностической триаде ХП, наряду с атрофией ацинарных клеток и изменениями в протоках. В то же время другие морфологические признаки неаутоиммунного ХП, такие как белковые пробки в протоках, интралюминальные кальцинаты, плоскоклеточная метаплазия, псевдокисты, агрегация островков Лангерганса, пролиферация нервных стволиков и утолщение сосудистых стенок, встречаются реже [1, 7, 8].

Фиброз также наблюдается при опухолях поджелудочной железы, при этом выраженный фиброз выступает как неблагоприятный прогностический фактор, снижающий общую и безрецидивную выживаемость пациентов вследствие увеличенного риска метастазирования и низкой чувствительности к химиотерапии [2, 3, 9].

Высокая распространенность заболеваний поджелудочной железы с фиброзом обусловила необходимость точной морфологической оценки степени фиброза органа для прогностических и терапевтических целей [1]. Наиболее распространенная полуколичественная система оценки фиброза была предложена G. Klöppel, B. Maillet в 1991 г. [10]. В этой системе различают перилобулярный



и интралобулярный фиброз [1, 8]. Оценка проводится по шкале от 1 (слабый фокальный фиброз) до 6 (выраженный диффузный фиброз), «0» означает отсутствие фиброза. Слабый интралобулярный фиброз характеризует замещение 10–40% ацинарных структур, умеренный – 40–80%, выраженный – более 80%. Интегральный показатель (ИП) фиброза, который представляет собой сумму баллов интралобулярного и перилобулярного фиброза, варьирует от 1 до 12, что позволяет выделить три степени: легкую (до 6 баллов), умеренную (7–9 баллов) и тяжелую (10–12 баллов) [8, 11–13].

Визуальная патоморфологическая оценка фиброза поджелудочной железы в настоящее время признана наиболее точной, хотя и имеет ряд недостатков: необходимость инвазивного вмешательства, морфологическая гетерогенность патологического процесса, неполная воспроизводимость между исследователями, связанная с интерпретацией результата и некоторой долей субъективизма в оценке степени фиброза. Перспективным в преодолении последней проблемы видится применение искусственного интеллекта в патоморфологии.

Искусственный интеллект – область исследований, разрабатывающих компьютерные системы, имитирующие человеческое мышление. Современные системы основаны на технологии машинного обучения, в основу которого заложены алгоритмы адаптации к новой задаче без перепрограммирования (без участия человека) путем распознавания шаблонов из предоставленных данных. Возможность сканирования и получения цифровых изображений в патологической анатомии открыла новое направление – цифровую патоморфологию [14, 15]. QuPath – это программное обеспечение для анализа биоизображений, разработанное как решение с открытым исходным кодом для цифровой патоморфологии, которое можно использовать для широкого спектра приложений анализа изображений в биомедицинских исследованиях [15].

Цель – оценить диагностическую точность существующих шкал визуальной оценки степени фиброза поджелудочной железы по сравнению с цифровым анализом изображений.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное диагностическое исследование проведено на базе патологоанатомического отделения и отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента

здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ). Исследование выполнено на послеоперационном материале пациентов, набранных в период с марта 2022 по апрель 2024 г. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 85 лет, которым показано оперативное вмешательство при новообразованиях поджелудочной железы в объеме панкреатодуоденальной резекции. Критерии невключения: противопоказания к проведению панкреатодуоденальной резекции, иной объем оперативного вмешательства на поджелудочной железе (тотальная панкреатэктомия, дистальная резекция поджелудочной железы, энуклеация опухолей поджелудочной железы), острый панкреатит. Критерии исключения: субтотальное поражение опухолью с невозможностью извлечь в послеоперационном материале интактную ткань поджелудочной железы на расстоянии не менее 1 см от опухоли; отказ от продолжения участия в исследовании.

Исследование проведено с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации; одобрено на заседании локального этического комитета ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ (протокол № 4/2022 от 21.04.2022). Все участники исследования подписали информированное согласие.

Дизайн исследования построен согласно рекомендациям по составлению отчетов о диагностической точности (англ. Standards for Reporting Diagnostic Accuracy – STARD 2015), которые согласуются со стандартом представления результатов клинических исследований (англ. Consolidated Standards of Reporting Trials – CONSORT 2010).

Диагноз ХП установлен у 67 пациентов на основании клинико-инструментальных данных, согласно актуальным клиническим рекомендациям Минздрава России¹, с дальнейшей морфологической верификацией на операционном материале.

Материал ткани поджелудочной железы с опухолью изучали с применением гистологического метода исследования по стандартным методикам. Все гистологические препараты переводили в цифровой формат svx с помощью сканера гистологических препаратов Leica GT 450 DX (Германия). Вырезку поджелудочной железы осуществляли по протоколу Колледжа американских патологов (англ. College of American Pathologists – CAP). Во время вырезки патолог исследовал на разрезе интактную ткань поджелудочной железы вне опухоли и на расстоянии не менее 1 см от опухоли в участке наибольшей плотности вырезал фрагмент ткани размером 1 × 1 × 0,3 см для дальнейшей

**Таблица 1.** Критерии оценки степени фиброза по G. Klöppel и V. Maillet (1991) [1, 10]

Паттерны фиброза	Выраженность фиброза, баллы		
	слабый	умеренный	выраженный
Перилобулярный фиброз:			
фокальный	1	2	3
диффузный	4	5	6
Интралобулярный фиброз*:			
фокальный	1	2	3
диффузный	4	5	6
Интегративный показатель	Легкая степень фиброза		≤ 6
	Умеренная степень фиброза		7–9
	Тяжелая степень фиброза		10–12

* Доля ацинарных клеток, замещенных фиброзом: от 10 до 40% – легкая степень интралобулярного фиброза, от 40 до 80% – умеренная степень интралобулярного фиброза, от 80 до 100% – тяжелая степень интралобулярного фиброза

оценки степени фиброза поджелудочной железы. Оперативные вмешательства выполнены по поводу протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, фиброзные изменения были предсуществующим процессом, который также мог способствовать развитию злокачественного новообразования. Таким образом, фиброзные изменения были проявлением хронического панкреатита, а не десмопластической реакции стромы самой опухоли.

Морфометрический анализ проводили путем оценки степени фиброза ткани поджелудочной железы полуколичественным методом в препаратах, окрашенных гематоксилином Майера и эозином, с применением двух оценочных шкал: G. Klöppel, V. Maillet (1991) [1, 10] и О.В. Паклиной и соавт.

Таблица 2. Критерии оценки степени фиброза по О.В. Паклиной и соавт. (2011) [11]

Паттерны фиброза	Характеристика, баллы				
	нет	слабый	умеренный	выраженный	
Перилобулярный фиброз	Выраженность фиброза:				
	0	1	2	3	
Интралобулярный фиброз	Количество ацинарных долек, замещенных фиброзом, %:				
	нет	< 25	25–50	50–75	> 75
	0	1	2	3	4
Интегративный показатель	Легкая степень фиброза			3	
	Умеренная степень фиброза			4–5	
	Тяжелая степень фиброза			6–7	

(2011) [11] (табл. 1, 2). Использовали такие параметры, как степень интралобулярного и перилобулярного фиброза и их ИП.

Морфометрический анализ выполняли «ручным способом» два эксперта в области патологии поджелудочной железы независимо друг от друга. В случае расхождения мнений о степени фиброза гистопрепарат оценивал третий эксперт. Итоговое решение принималось коллегиально экспертной группой. Кроме степени фиброза в тканях, оценивали долю жировой ткани, характер и выраженность воспалительной инфильтрации, атрофию ацинарной ткани, изменения протоков (эктазия, метаплазия, наличие белковых пробок). По совокупности вышеописанных морфологических признаков с учетом клинико-инструментальных данных у части пациентов устанавливали диагноз ХП.

Для валидации методов оценки фиброза с применением цифровых инструментов использовали программное обеспечение с открытым исходным кодом – Automated Slide Analysis Platform (ASAP, версия 2.2.0, <https://computationalpathologygroup.github.io/ASAP>). С помощью специальных инструментов разметки были выделены и аннотированы вручную следующие области фрагмента ткани поджелудочной железы: паренхиматозные дольки поджелудочной железы (P), фиброзная ткань (F), жировая ткань (L). Произведен расчет суммарной площади каждого из классов с дальнейшим вычислением процента фиброза (F%) по формуле:

$$F\% = F / (F + P) \times 100\%.$$

Оценку степени фиброза методом полуавтоматического подсчета количества клеток выполняли, применяя алгоритмы искусственного интеллекта QuPath версии 0.4.0 (<https://qupath.github.io>). Выделены и предобучены с использованием модуля Train Object Classifier два класса: паренхима поджелудочной железы (P) (ацинарные клетки и островки Лангерганса) и клетки стромы (F) (фибробласты и клетки воспалительного инфильтрата). В исследованном фрагменте поджелудочной железы с помощью Cell Detection выделены контуры всех клеток с последующим разделением на два вышеописанных класса с помощью модуля Cell Detection Classifier. Рассчитано суммарное количество клеток каждого из классов с дальнейшим вычислением процента фиброза (F%) по формуле:

$$F\% = F / (F + P) \times 100\%.$$

Анализ одного гистопрепарата занимал в среднем 6 минут. Использован персональный компьютер со следующими характеристиками производительности: процессор – Intel Xeon W-1250P 4.1 GHz, оперативная память – 32 GB, видеокарта – PNY NVIDIA Quadro P2000 12 GB.



Статистический анализ выполняли в программе SPSS 16.0 для Windows (SPSS Inc., США). Все значения p были двусторонними, $p < 0,05$ считали указанием на статистически значимое различие. Конкордантность между системами оценки фиброза устанавливали с помощью коэффициента корреляции Спирмена для количественных показателей (QuPath, ASAP) и рангового коэффициента корреляции Кендалла (Kendall's tau-b) для полукоррелируемого (порядкового) типа данных (шкалы G. Klöppel, V. Maillet и О.В. Паклиной и соавт.). Сравнение методов оценки фиброза поджелудочной железы относительно точности диагностики ХП проводили с помощью ROC-анализа (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника) с построением ROC-кривых, расчетом площадей под кривой (англ. area under curve – AUC) и определением чувствительности и специфичности.

Результаты

При визуальной оценке степени фиброза ткани поджелудочной железы по системе G. Klöppel, V. Maillet ИП демонстрировал слабо выраженный фиброз ткани поджелудочной железы в 66 (55,9%) случаях, умеренный – в 30 (25,4%), выраженный – в 19 (16,1%); фиброзные изменения отсутствовали у 2,5% пациентов. Перилобулярный фиброз, соответствовавший 1 баллу, выявлен в 27,1% случаев,

2 баллам – в 9,3%, 3 баллам – в 2,5%, 4 баллам – в 24,6%, 5 баллам – в 21,2%, 6 баллам – в 11,0% случаев. Интралобулярный фиброз, соответствовавший 1 баллу, обнаружен у 36,4% пациентов, 2 баллам – у 12,7%, 3 баллам – у 2,5%, 4 баллам – у 24,6%, 5 баллам – у 7,6%, 6 баллам – у 8,5% больных. Отсутствие перилобулярного и интралобулярного фиброза (0 баллов) зарегистрировано в 4,2 и 7,6% случаев соответственно.

Применение отечественной шкалы оценки степени фиброза поджелудочной железы (по О.В. Паклиной и соавт.) показало следующее распределение ИП: слабо выраженный фиброз выявлен в 78 (66,1%) случаях, умеренный – в 18 (15,2%), выраженный – в 15 (12,7%), фиброзные изменения отсутствовали у 7 (5,9%) пациентов. Перилобулярный фиброз, соответствовавший 1 баллу, определен в 48,3% случаев, 2 баллам – в 28,8%, 3 баллам – в 16,9%. Интралобулярный фиброз, соответствовавший 1 баллу, наблюдался у 57,6% пациентов, 2 баллам – у 13,6%, 3 баллам – у 5,9%, 4 баллам – у 7,6% больных. Отсутствие перилобулярного и интралобулярного фиброза (0 баллов) определено в 5,9 и 15,3% случаев соответственно.

При сопоставлении систем оценки степени фиброза G. Klöppel, V. Maillet и О.В. Паклиной и соавт. в 33 из 118 случаев (27,9%) отмечено расхождение по смежным группам ИП степени фиброза (табл. 3),

Таблица 3. Сопоставление систем оценки степени фиброза по G. Klöppel, V. Maillet и О.В. Паклиной и соавт. (красным выделены случаи расхождения по степени фиброза)

Сумма баллов по G. Klöppel, V. Maillet	Сумма баллов по О.В. Паклиной и соавт.								Итого
	0	1	2	3	4	5	6	7	
0	3								3
1	2	4							6
2	2	4	20						26
3			4	1					5
4		1		4		1			6
5		1	10	1					12
6			3	6	1				10
7				1	2	1	1		5
8			10		2				12
9				8	5			1	14
10					4	1	2		7
11						1		1	2
12							3	7	10
Итого случаев	7	10	47	21	14	4	6	9	118

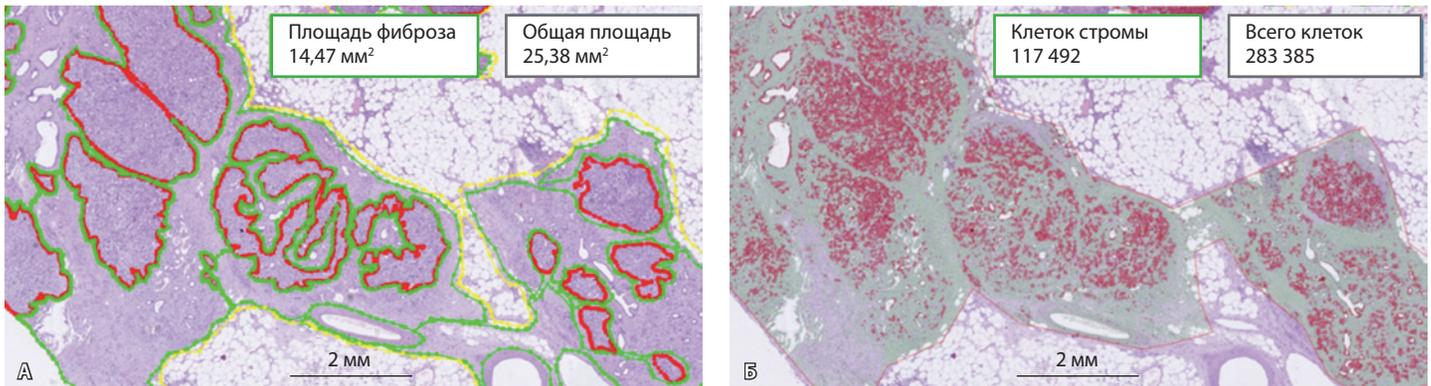


Рис. 1. Пример оценки степени фиброза при помощи программного обеспечения, увеличение $\times 40$: **А** – оценка на платформе ASAP методом ручной разметки паренхимы поджелудочной железы (красный контур) и зон фиброза (зеленый контур) (57%); **Б** – оценка в программе QuPath методом полуавтоматического подсчета количества клеток паренхимы поджелудочной железы (отмечены красным цветом) и клеток стромы (отмечены зеленым цветом) (60,5%)

что послужило стимулом для поиска более объективных и конкордантных методов исследования.

Ручная разметка и аннотирование цифровых гистологических препаратов позволяют свести к минимуму субъективизм оценки патолога и повысить точность диагностики. При разметке с использованием телемедицинской платформы ASAP (рис. 1А) средняя площадь фрагмента составила 114 мм², при исключении площади жировой ткани средняя площадь ткани поджелудочной железы в исследованном фрагменте была 89 мм². При сопоставлении среднего процента площади фиброза с уровнем фиброза по G. Klöppel, B. Maillet данные распределились следующим образом: при легкой степени фиброза площадь фиброза в ASAP составила в среднем 6,9%, при умеренной степени – 30%, при тяжелой степени – 65%. При отсутствии фиброза по системе G. Klöppel, B. Maillet в исследованных фрагментах площадь фиброзной ткани, составляющей нормальный стромальный каркас поджелудочной железы, была в среднем 1,3%.

При использовании программного обеспечения для цифровой патоморфологии QuPath проводили количественную оценку соотношения клеток (рис. 1Б). В одном образце ткани поджелудочной железы в ходе алгоритма Cell Detection анализировали в среднем 816 985 клеток (минимум – 67 776, максимум – 1 667 833), из которых паренхиматозные клетки (ацинарные клетки и островки Лангерганса) составили в среднем 573 996 (минимум – 12 138, максимум – 1 603 675), а клетки стромы (фибробласты и воспалительные клетки) – 242 998 (минимум – 4515, максимум – 1 329 486). При сопоставлении среднего процента площади фиброза при подсчете клеток в QuPath с уровнем фиброза по G. Klöppel, B. Maillet получены

следующие данные: при легкой степени фиброза средний процент фиброза в QuPath составил 8,2%, при умеренной степени – 27,9%, при тяжелой степени – 69,3%. Гистологические типы клеток были объединены в минимально возможное количество групп (2) в связи с тем, что при увеличении количества классов при использовании алгоритма Cell Detection Classifier снижалась точность определения каждого класса.

Проведен анализ конкордантности между классическими шкалами и цифровыми методами определения фиброза. При сопоставлении суммы баллов по шкалам G. Klöppel, B. Maillet и О.В. Паклиной и соавт. коэффициент корреляции (R) был равен 0,811, коэффициент детерминации (R-квадрат) – 0,658 ($p < 0,001$). При сопоставлении процента фиброза при оценке площадей в ASAP и по соотношению клеток в QuPath коэффициент корреляции (R) был равен 0,937, коэффициент детерминации (R-квадрат) – 0,877 ($p < 0,001$). Несмотря на отдельные случаи заметного расхождения мнений как при использовании классических шкал оценки фиброза, так и при цифровом анализе изображений, последние показали более сильную статистически значимую конкордантность (рис. 2).

Для сравнения четырех методов оценки степени фиброза поджелудочной железы относительно точности диагностики ХП был проведен ROC-анализ (рис. 3, табл. 4) с определением чувствительности, специфичности и суммарной меры точности – площади под кривой (AUC). Оценка фиброза с помощью QuPath показала лучший результат (чувствительность – 89,4%, специфичность – 86,1%, AUC = 0,943). Оценка с помощью метода площадей на платформе ASAP также характеризовалась более высокими показателями

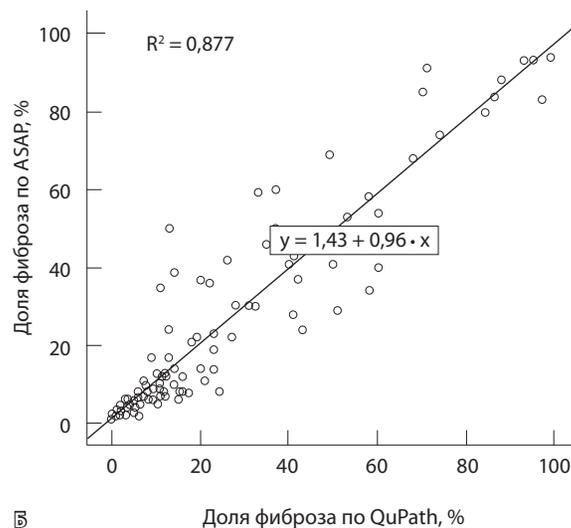
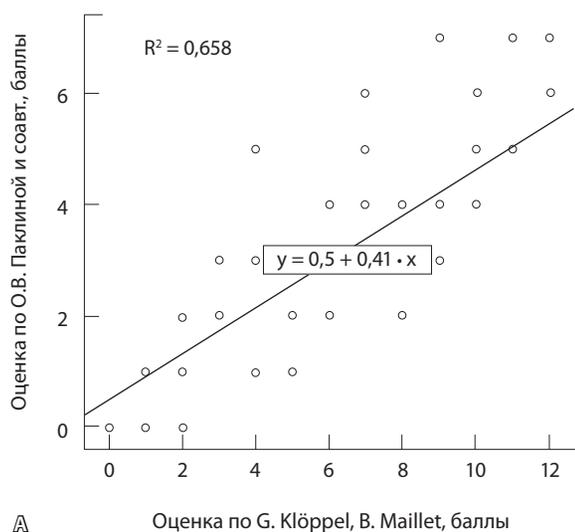


Рис. 2. Диаграммы рассеивания (корреляции): **А** – положительная корреляция между оценками фиброза по G. Klöppel, B. Maillet и О.В. Паклиной и соавт.; **Б** – положительная корреляция между оценками процента фиброза по QuPath (подсчет клеток) и ASAP (подсчет площадей)

(чувствительность – 78,2%, специфичность – 85,9%, AUC = 0,910) в сравнении с классическим методом оценки фиброза по шкале G. Klöppel, B. Maillet (чувствительность – 74,1%, специфичность – 85,0%, AUC = 0,879). Оценка фиброза по О.В. Паклиной

и соавт. продемонстрировала в данном исследовании точность диагностики ХП на уровне AUC = 0,808 с чувствительностью 67,2% и специфичностью 83,6%, которые все еще считаются хорошими показателями.

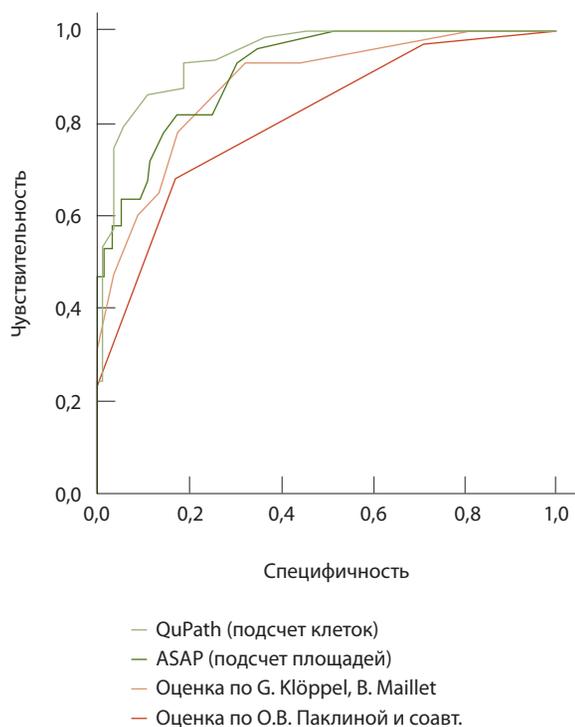


Рис. 3. Сравнение ROC-кривых различных методов оценки фиброза относительно точности диагностики хронического панкреатита

Обсуждение

Полуколичественные методы визуальной оценки фибротических изменений ткани поджелудочной железы имеют относительно высокую чувствительность и специфичность и рекомендованы к применению в практической деятельности врача. Однако сравнение двух классических визуальных шкал показало дискордантность в оценке степеней фиброза: расхождение в 27,9% случаев диктует необходимость пересмотра подходов к диагностике и внедрения более современных технологий. Различия результатов, полученных при использовании двух полуколичественных шкал степени фиброза, обусловлены в первую очередь принципиально разным подходом: при оценке по G. Klöppel, B. Maillet слабый диффузный фиброз получал больше баллов, чем выраженный и очаговый, тогда как при оценке по О.В. Паклиной и соавт. баллы суммировались в зависимости от выраженности процесса и площади поражения, поэтому слабый диффузный фиброз получал меньше баллов, чем выраженный и очаговый фиброз. Оценка фиброза по G. Klöppel, B. Maillet позволила более точно диагностировать ХП в сравнении с оценкой фиброза по О.В. Паклиной и соавт.

Методы количественного анализа степени фиброза ткани поджелудочной железы как

**Таблица 4.** Диагностическая эффективность различных методов оценки фиброза поджелудочной железы (результаты ROC-анализа)

Метод оценки фиброза	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
QuPath (подсчет клеток)	0,943	0,021	89,4	86,1	< 0,001
ASAP (подсчет площадей)	0,910	0,025	78,2	85,9	< 0,001
Оценка по G. Klöppel, B. Maillet	0,879	0,031	74,1	85,0	< 0,001
Оценка по О.В. Паклиной и соавт.	0,808	0,039	67,2	83,6	< 0,001

с применением алгоритмов искусственного интеллекта, так и без него показали более сильную конкордантность, а также лучшую чувствительность и специфичность при определении ХП в сравнении с полуколичественными шкалами. Методом количественной оценки соотношения клеточных популяций (QuPath) получены лучшие результаты, чем методом оценки площадей (ASAP). Это может быть связано с более точной оценкой интралобулярного фиброза, так как алгоритмы искусственного интеллекта QuPath позволяют автоматически распознавать дискретно расположенные интралобулярные фибробласты, которые не были включены в подсчет при ручной разметке площадей в ASAP. Кроме того, в QuPath для адекватной работы классификатора потребовалось включение в подсчет фиброза клеточных элементов воспаления, что важно, поскольку в основе ХП лежат не только фиброзные, но и воспалительные изменения.

На текущий момент в литературе отсутствуют публикации, посвященные использованию искусственного интеллекта в оценке фиброза поджелудочной железы, однако описан сходный опыт оценки фиброза печени. Так, в исследовании I.I. Matalka и соавт. (260 пациентов, которым проведена биопсия печени) была впервые представлена автоматизированная система количественной оценки степени фиброза печени, разработанная на основе классической полуколичественной шкалы K.G. Ishak [16]. J. Hwang и соавт. предложили алгоритм оценки степени фиброза на основе сверточных нейронных сетей (англ. convolutional neural network – CNN), который был обучен не только на классических гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином-эозином, но и на препаратах, дополнительно окрашенных по специальной гистохимической технике для выявления коллагеновых волокон (трихром по Массону) [17]. В работе H. Zhan и соавт. продемонстрированы результаты применения автоматизированной сети оценки фиброза печени

(AutoFibroNet), которая при помощи многослойного перцептрона объединяла результат анализа гистопрепарата искусственным интеллектом с клинико-инструментальными данными. Эта модель была проверена в двух независимых когортах и показала наилучшую точность диагностики в оценке фиброза печени (для стадий фиброза с F0 по F4 диапазон значений AUC составил от 0,8 до 1,0) [18]. В перспективе опыт, полученный авторами работ [16–18], можно будет применить и для улучшения цифровых методов оценки степени фиброза поджелудочной железы.

Таким образом, предложенные в текущем исследовании новые подходы к оценке фиброза поджелудочной железы могут улучшить результаты диагностики и, следовательно, качество жизни пациентов с ХП. В дальнейшем необходимо провести дополнительные исследования для оптимизации методов цифрового анализа и их интеграции в клиническую практику.

Заключение

Использование цифровых методов анализа изображений показало более высокую конкордантность в оценке фиброза и точность диагностики ХП по сравнению с традиционными визуальными шкалами. Недостатки при использовании цифровых методов анализа в первую очередь связаны с ограничениями доступности систем сканирования, просмотра цифровых изображений, отсутствием регламентирующих документов о порядке выполнения исследований в цифровом формате и хранения электронных изображений. Тем не менее после преодоления этих препятствий и при более широком внедрении цифровых технологий в практическую деятельность врачей-патологоанатомов системы разметки цифровых изображений гистологических препаратов тканей поджелудочной железы смогут повысить точность определения степени фиброза, а алгоритмы искусственного интеллекта сделают этот процесс более удобным и простым. ©

¹ Хронический панкреатит. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/273_4 (дата обращения 04.10.2024).



Дополнительная информация

Финансирование

Статья подготовлена в рамках реализации научно-практического проекта в сфере медицины «Оценка степени фиброза поджелудочной железы как фактора прогноза течения ее патологии» (соглашение № 2412-21/22 от 21.03.2022).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Н.С. Карнаухова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, оценка случаев с расхождением мнений по показателю степени фиброза, редактирование рукописи; Е.И. Шурыгина – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; М.В. Волошин – ручная разметка отсканированных гистологических

препаратов в программе ASAP, предобучение и анализ гистопрепаратов в программе QuPath, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Н.В. Макаренко – формирование групп пациентов, сбор и обработка материалов, ручная разметка отсканированных гистологических препаратов в программе ASAP, анализ гистопрепаратов в программе QuPath, анализ и интерпретация результатов исследования; М.Г. Согомонян, Ю.Б. Никонова – оценка степени фиброза ткани поджелудочной железы с применением классических оценочных шкал; Е.А. Дубцова, Л.В. Винокурова, К.А. Лесько и Д.С. Бордин – сбор клинических данных, утверждение итогового варианта текста рукописи; С.Г. Хомерики – редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; И.Е. Хатьков – утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Esposito I, Hruban RH, Verbeke C, Terris B, Zamboni G, Scarpa A, Morohoshi T, Suda K, Luchini C, Klimstra DS, Adsay V, Haeberle L, Saluja A, Fernandez-Del Castillo C, Sheel A, Neoptolemos JP, Isaji S, Shimosegawa T, Whitcomb DC, Campbell F; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines on the histopathology of chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and the European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020;20(4):586–593. doi: 10.1016/j.pan.2020.04.009.
- Lee JM, Kim HS, Lee M, Park HS, Kang S, Nahm JH, Park JS. Association between pancreatic fibrosis and development of pancreo-pancreatic diabetes after pancreatoduodenectomy. *Sci Rep*. 2021;11(1):23538. doi: 10.1038/s41598-021-02858-z.
- Thiruvengadam SS, Chuang J, Huang R, Girotra M, Park WG. Chronic pancreatitis changes in high-risk individuals for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(4):842–851.e1. doi: 10.1016/j.gie.2018.08.029.
- Suda K. Pathogenesis and progression of human pancreatic fibrosis. *Med Electron Microsc*. 2000;33(4):200–206. doi: 10.1007/s007950000020.
- Zhang W, Zhang S, Zhang W, Yue Y, Qian W, Wang Z. Matrix stiffness and its influence on pancreatic diseases. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1876(1):188583. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188583.
- Huang CT, Lin CK, Lee TH, Liang YJ. Pancreatic fibrosis and chronic pancreatitis: Mini-review of non-histologic diagnosis for clinical applications. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(2):87. doi: 10.3390/diagnostics10020087.
- Piersma B, Hayward MK, Weaver VM. Fibrosis and cancer: A strained relationship. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1873(2):188356. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188356.
- Шурыгина ЕИ, Макаренко НВ, Карнаухова НС, Никонова ЮБ, Дубцова ЕА, Винокурова ЛВ, Лесько КА, Хомерики СГ, Бордин ДС, Хатьков ИЕ. Методы оценки фиброза ткани поджелудочной железы. Доказательная гастроэнтерология. 2024;13(1):48–57. doi: 10.17116/dokgastro20241301148. Shurygina EI, Makarenko NV, Karnaukhov NS, Nikonova YuB, Dubtsova EA, Vinokurova LV, Lesko KA, Khomeriki SG, Bordin DS, Khatkov IE. [Methods of pancreatic fibrosis assessment]. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2024;13(1):48–57. Russian. doi: 10.17116/dokgastro20241301148.
- Thomas D, Radhakrishnan P. Tumor-stromal crosstalk in pancreatic cancer and tissue fibrosis. *Mol Cancer*. 2019;18(1):14. doi: 10.1186/s12943-018-0927-5.
- Klöppel G, Maillet B. Pseudocysts in chronic pancreatitis: a morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata. *Pancreas*. 1991;6(3):266–274.
- Паклина ОВ, Чекмарева ИА, Сетдикова ГР, Никитин ПН, Шабунин АВ, Бедин ВВ, Тавобилов ММ. Поражение нервных стволов при хроническом панкреатите. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011;16(3):95–101. Paklina OV, Chekmarjeva IA, Setdikova GR, Nikitin PN, Shabunin AV, Bedin VV, Tavobilov MM. [The neural trunk lesions in chronic pancreatitis]. *Annals of HPB Surgery*. 2011;16(3):95–101. Russian.
- Wellner UF, Kayser G, Lapshyn H, Sick O, Makowiec F, Höppner J, Hopt UT, Keck T. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *HPB (Oxford)*. 2010;12(10):696–702. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00239.x.
- Khatkov IE, Bordin DS, Lesko KA, Dubtsova EA, Karnaukhov NS, Kiriukova MA, Makarenko NV, Dorofeev AS, Savina IV, Salimgereeva DA, Shurygina EI, Vinokurova LV. Contrast-enhanced computed tomography and laboratory parameters as non-invasive diagnostic markers of pancreatic fibrosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(14):2435. doi: 10.3390/diagnostics13142435.
- Шелехова КВ. Возможности и перспективы искусственного интеллекта в патоморфологической диагностике рака. *Практическая онкология*. 2022;23(4):234–238. Shelekhova KV. [Opportunities and prospects of artificial intelligence in the pathological identification of cancer]. *Practical oncology*. 2022;23(4):234–238. Russian.
- Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, McQuaid S, Gray RT, Murray LJ, Coleman HG, James JA, Salto-Tellez M, Hamilton PW. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):16878. doi: 10.1038/s41598-017-17204-5.
- Matalaka II, Al-Jarrah OM, Manasrah TM. Quantitative assessment of liver fibrosis: A novel automated image analysis method. *Liver Int*. 2006;26(9):1054–1064. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01341.x.
- Hwang JH, Lim M, Han G, Park H, Kim YB, Park J, Jun SY, Lee J, Cho JW. Preparing pathological data to develop an artificial intelligence model in the nonclinical study. *Sci Rep*. 2023;13(1):3896. doi: 10.1038/s41598-023-30944-x.
- Zhan H, Chen S, Gao F, Wang G, Chen SD, Xi G, Yuan HY, Li X, Liu WY, Byrne CD, Targher G, Chen MY, Yang YF, Chen J, Fan Z, Sun X, Cai G, Zheng MH, Zhuo S; CHES-MAFLD consortium. AutoFibroNet: A deep learning and multi-photon microscopy-derived automated network for liver fibrosis quantification in MAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;58(6):573–584. doi: 10.1111/apt.17635.



Diagnostic accuracy of pancreatic fibrosis grading with artificial intelligence: a single-center experience

N.S. Karnaukhov¹ • E.I. Shurygina¹ • M.V. Voloshin¹ • N.V. Makarenko¹ • M.G. Sogomonyan¹ • Y.B. Nikonova¹ • E.A. Dubtsova¹ • L.V. Vinokurova¹ • K.A. Lesko¹ • D.S. Bordin^{1,2,3} • S.G. Khomeriki¹ • I.E. Khatkov^{1,2}

Background: Chronic pancreatitis is a long-term fibro-inflammatory disease of the pancreas that worsens the quality of life of patients and is associated with life-threatening complications. Chronic pancreatitis is based on fibro-inflammatory changes in the tissue of the pancreas. The necessity of a more accurate identification of early fibrosis is related to discrepancies in assessments done with conventional visual scales.

Aim: To evaluate the diagnostic accuracy of existing scales for visual assessment of the degree of pancreatic fibrosis compared to the techniques of whole-slide images (WSI) digital analysis.

Methods: The morphometric analysis of the assessment of pancreatic fibrosis grade was carried out in the postoperative material from 118 patients with the use of two assessment semi-quantitative visual scales (those proposed by G. Klöppel & B. Maillet in 1991 and by O.V. Paklina et al. in 2011), as well as with the use of the digital image marking in the ASAP software and an artificial intelligence algorithm in the QuPath software. Both intralobular and perilobular fibrosis grades were assessed, as well as their integrative index (II).

Results: The assessment of pancreatic fibrosis with a 12-point rating system (II) according to Klöppel & Maillet showed the following distribution: low grade fibrosis (LF), 55.9% of the cases, moderate fibrosis (MF), 25.4%, severe fibrosis (SF), 16.1%, no fibrosis (NF), 2.5% of the cases. According to the Paklina et al. scale, the results were as follows: LF, 66.1%, MF, 15.2%, SF, 12.7%, and NF, 5.9% of the cases. The comparison of the classical systems revealed a mismatch in the fibrosis grade in 27.9% of the cases; this resulted in the use of more objective methods for the WSI digital analysis. When comparing the average percentage

of fibrosis area detected with ASAP with the fibrosis level according to Klöppel & Maillet, the data were distributed as follows: with LF, the mean fibrosis area by ASAP was 6.9%, with MF, the fibrosis area was 30%, and with SF, 65%. Similarly, when counting cells in QuPath the following values were obtained: LF, 8.2%, MF, 27.9%, SF, 69.3%. The use of the WSI digital image analysis showed a higher concordance between them ($R = 0.937$) relative to the comparison between the classical rating scales ($R = 0.811$). When comparing the methods for assessment of fibrosis for the accurate diagnosis of chronic pancreatitis with ROC analysis, the best result was shown by the cell counting method with QuPath ($AUC = 0.943$). The method of area calculation with ASAP showed the AUC of 0.910, the classical Klöppel & Maillet method demonstrated the AUC of 0.879 and the assessment according to Paklina et al. showed the AUC of 0.808. **Conclusion:** the WSI digital analysis has higher and significant concordance and diagnostic accuracy; therefore it can be used in clinical practice.

Key words: chronic pancreatitis, pancreas fibrocystic disease, artificial intelligence, QuPath, ASAP

For citation: Karnaukhov NS, Shurygina EI, Voloshin MV, Makarenko NV, Sogomonyan MG, Nikonova YB, Dubtsova EA, Vinokurova LV, Lesko KA, Bordin DS, Khomeriki SG, Khatkov IE. Diagnostic accuracy of pancreatic fibrosis grading with artificial intelligence: a single-center experience. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(7):367–376. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-038.

Received 4 October 2024; revised 15 November 2024; accepted 18 November 2024; published online 25 December 2024

Funding

The publication has been prepared as a part of a research medical project "Assessment of the pancreatic fibrosis grade as a prognostic factor of the course of its disorders" (agreement #2412-21/22 from 21.03.2022).

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

N.S. Karnaukhov, the study concept and design, data analysis, assessment of the cases with discordant opinions on the degree of fibrosis, text editing; E.I. Shurygina, analysis and interpretation of the study results, text writing; M.V. Voloshin, manual marking of the scanned histological specimens in the ASAP software, pre-learning and analysis of the histological specimens in the QuPath software, statistical analysis, text writing; N.V. Makarenko, recruitment of the patient groups, data collection and management, manual marking of the scanned histological specimens in the ASAP software, analysis of the histological specimens in the QuPath software, analysis and interpretation of the study results; M.G. Sogomonyan, Y.B. Nikonova, assessment of pancreatic fibrosis grade with classical rating scales; E.A. Dubtsova, L.V. Vinokurova, K.A. Lesko, D.S. Bordin, clinical data collection, approval of the final version of the manuscript; S.G. Khomeriki, text editing, approval of the final version of the manuscript; I.E. Khatkov, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Nikolay S. Karnaukhov – MD, PhD, Head of the Pathology Department, Senior Research Fellow, Laboratory of Innovative Pathomorphology, Pathologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>. E-mail: n.karnaukhov@mknc.ru

Elena I. Shurygina – MD, PhD, Pathologist, Pathology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0571-2803>
✉ Ul. Novogireevskaya 1, Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: e.shurygina@mknc.ru

Mark V. Voloshin – MD, Pathologist, Pathology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-3542>. E-mail: markvoloshin95@gmail.com

Nadezhda V. Makarenko – MD, Pathologist, Pathology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7990-3170>. E-mail: n.makarenko@mknc.ru

Maria G. Sogomonyan – MD, Pathologist, Pathology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8649-7493>. E-mail: m.sogomonyan@mknc.ru

Yulia B. Nikonova – MD, Pathologist, Pathology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2606-4876>. E-mail: yu.nikonova@mknc.ru

Elena A. Dubtsova – MD, PhD, Head of the Department of Pancreatic and Biliary Tract Pathology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-7505>. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

Lyudmila V. Vinokurova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Pancreatic and Biliary Tract Pathology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-4681>. E-mail: l.vinokurova@mknc.ru

Konstantin A. Lesko – MD, PhD, Radiologist, Radiology Department, Department of Radiation Diagnostics and Treatment¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9814-0172>. E-mail: k.lesko@mknc.ru

Dmitry S. Bordin – MD, PhD, Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Bile Ducts and Upper Digestive Tract¹; Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology²; Professor, Chair of General Medical Practice (Family Medicine), Internship and Residency³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>. E-mail: dbordin@mail.ru

Sergey G. Khomeriki – MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Innovative Pathomorphology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>. E-mail: xomep@mail.ru

Igor E. Khatkov – MD, PhD, Professor, Academician of Russ. Acad. Sci., Director¹; Head of the Chair of Faculty Surgery of the Medical Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>. E-mail: i.khatkov@mknc.ru

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; ul. Novogireevskaya 1, Moscow, 111123, Russian Federation

² Russian University of Medicine; ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russian Federation

³ Tver State Medical University; ul. Sovetskaya 4, Tver, 170100, Russian Federation



Оригинальная статья

Согласованность между рентгенологами города Москвы при интерпретации маммографических исследований по шкале BI-RADS

Азарян А.С.^{1,2} • Пестренин Л.Д.¹ • Васильев Ю.А.¹ • Ахмад Е.С.¹ • Арзамасов К.М.¹

Азарян Авет Сергеевич – аспирант¹; врач-рентгенолог²;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8975-0017>
✉ 109457, г. Москва, ул. Федора Полетаева, 14/22–64, Российская Федерация.
E-mail: Dr.Azaryan@yandex.ru

Пестренин Лев Дмитриевич – мл. науч. сотр. отдела медицинской информатики, радиомики и радиогеномики¹;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1786-4329>.
E-mail: PestreninLD@zdrav.mos.ru

Васильев Юрий Александрович – канд. мед. наук, директор¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5283-5961>. E-mail: npcmr@zdrav.mos.ru

Ахмад Екатерина Сергеевна – науч. сотр. сектора клинических и технических испытаний¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8235-9361>.
E-mail: AkhmadES@zdrav.mos.ru

Арзамасов Кирилл Михайлович – канд. мед. наук, руководитель отдела медицинской информатики, радиомики и радиогеномики¹;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7786-0349>.
E-mail: ArzamasovKM@zdrav.mos.ru

Актуальность. Злокачественные новообразования молочной железы занимают лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Основным методом раннего выявления рака молочной железы признана маммография. Однако оценка маммографических исследований основана на субъективном мнении врача-рентгенолога, что может приводить к расхождению диагнозов. По данным литературы, согласованность рентгенологов при оценке маммограмм варьирует от 0,450 до 0,888.

Цель – оценить согласованность между врачами-рентгенологами г. Москвы при интерпретации маммографических исследований по шкале BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System).

Материал и методы. Набор данных составил 741 маммографическое исследование, выполненное в период с 15.01.2020 по 25.06.2023. Все исследования были выгружены из Единого радиологического информационного сервиса Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы (Россия) и содержали заключение врача-рентгенолога с оценкой по шкале BI-RADS (первичная оценка). Каждое исследование было дополнительно проанализировано двумя рентгенологами (с опытом работы от 2 до 5 лет) в рамках первого пересмотра и после еще двумя (с опытом работы более 5 лет и ученой степенью / званием) – в рамках экспертного пересмотра. Согласованность между врачами оценивали с помощью внутриклассового коэффициента корреляции.

Результаты. При оценке по полной шкале BI-RADS согласованность между врачами, выполнявшими первичную оценку, и врачами, выполнявшими первый пересмотр, находилась в диапазоне от 0,836 [95% доверительный

интервал (ДИ) 0,801–0,865] до 0,875 [95% ДИ 0,848–0,897]. Аналогичная согласованность наблюдалась между рентгенологами, выполнявшими первичную оценку, и экспертами: от 0,838 [95% ДИ 0,804–0,866] до 0,879 [95% ДИ 0,854–0,901]. При оценке по полной шкале BI-RADS согласованность между врачами, выполнявшими первый пересмотр, и экспертами оказалась статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем с врачами, проводившими первичную оценку, и находилась в пределах от 0,890 [95% ДИ 0,866–0,910] до 0,963 [95% ДИ 0,954–0,970].

Заключение. Согласованность между врачами-рентгенологами в г. Москве при оценке маммографических исследований по полной шкале BI-RADS находится на высоком уровне. Согласованность между врачами-рентгенологами, выполнявшими пересмотр, выше, чем их согласованность с врачами, выполнявшими первичное описание, что может свидетельствовать о более качественных и стабильных результатах, получаемых в ходе пересмотра исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммография, скрининг, согласованность, BI-RADS

Для цитирования: Азарян АС, Пестренин ЛД, Васильев ЮА, Ахмад ЕС, Арзамасов КМ. Согласованность между рентгенологами города Москвы при интерпретации маммографических исследований по шкале BI-RADS. Альманах клинической медицины. 2024;52(7):377–384. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-035.

Поступила 03.09.2024; доработана 14.11.2024; принята к публикации 03.12.2024; опубликована онлайн 16.12.2024.

¹ ГБУЗ города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»; 127051, г. Москва, ул. Петровка, 24–1, Российская Федерация

² ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, Российская Федерация

Злокачественные новообразования (ЗНО) молочной железы неизменно занимают второе место после рака легкого в структуре онкологической заболеваемости: так, в 2022 г. в мире было выявлено 2,3 млн новых случаев, что составило 11,6% от всех случаев впервые диагностированного рака. При этом среди женского населения

молочная железа по-прежнему остается ведущей локализацией ЗНО с долей 23,8%. В структуре смертности женщин от ЗНО наибольший удельный вес имеют также ЗНО молочной железы – 15,4% [1].

Основным скрининговым методом раннего выявления ЗНО молочной железы признана маммография [2]. Двойной просмотр результатов

профилактической маммографии, который принят на законодательном уровне в разных странах мира, включая Россию, повышает объединенную частоту обнаружения патологических изменений по сравнению с однократным просмотром [3]. При двойных просмотрах крайне необходимы стандартизация анализа и установление единой терминологии, которые обеспечиваются применением шкалы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), разработанной Американским колледжем радиологии (American College of Radiology – ACR) [4, 5] и представленной в отечественных методических рекомендациях¹. Использование единой терминологии необходимо также для эффективной коммуникации между врачами разных специальностей. Кроме того, трудно переоценить значение стандартизированной терминологии как для сбора и анализа маммографических данных, так и для определения прогностической ценности находок в отношении злокачественности [6–9].

Несмотря на то что критерии установления категорий BI-RADS четко определены, применение этих критериев к маммографическим находкам основывается на их субъективной интерпретации врачом-рентгенологом. В связи с этим в ряде случаев может возникать несогласие между медицинскими специалистами при оценке одних и тех же маммографических изображений [10]. Маммограммы с искажением структуры молочной железы, кальцинатами, массовыми образованиями и участками асимметричного уплотнения чаще других вызывают несогласие между рентгенологами [11], при определении различных рентгенологических признаков коэффициент каппа Коэна варьирует от 0,090 до 0,820 [12]. В ряде исследований выявлено влияние пола врачей, рентгенологического стажа, оценки анамнеза исследуемого пациента и ряда других параметров на результат анализа маммографических изображений [13–17]. Как следствие, согласованность между рентгенологами при оценке маммограмм варьирует в широком диапазоне – от 0,450 до 0,888 в зависимости от типа используемой шкалы [18–22]. В случаях когда мнения рентгенологов расходятся, подразумевается, что как минимум один из двух рентгенологов, оценивающих маммографическое исследование, допускает ошибку. По мнению А.Р. Brady, полностью исключить ошибки

в интерпретации рентгенологических исследований невозможно, однако реально снизить частоту их возникновения, что могло бы способствовать повышению согласованности между рентгенологами [23]. В целом оценка согласованности необходима для того, чтобы можно было сформировать четкое представление о возможных вариациях при интерпретации того или иного вида рентгенологического исследования [24].

Таким образом, зарубежными исследователями была выявлена проблема отсутствия высокой согласованности между врачами-рентгенологами при интерпретации маммографических исследований, однако в отечественной литературе нам не удалось найти научные работы, посвященные оценке согласованности рентгенологов, которые были бы выполнены на достаточных по объему выборках.

Цель настоящего исследования – оценить согласованность между врачами-рентгенологами г. Москвы при интерпретации маммографических исследований по шкале BI-RADS.

Материал и методы

Набор данных

Из Единого радиологического информационного сервиса Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕРИС ЕМИАС) г. Москвы были выгружены маммографические исследования, выполненные в период с 15.01.2020 по 25.06.2023, которые содержали заключение врача-рентгенолога с указанием категории для правой и левой молочной железы по шкале BI-RADS (первичная оценка).

Критерии включения: исследование, выполненное пациентам женского пола в возрасте старше 18 лет, наличие выставленной при первичной оценке категории BI-RADS.

Критерии исключения: маммограммы неудовлетворительного качества (класс I по PGMI (Perfect, Good, Moderate, Inadequate)).

В итоговый набор данных вошло 741 исследование. Средний возраст пациенток составил $59,5 \pm 12,4$ года. Процентное распределение исследований по категориям BI-RADS по результатам первичной оценки для правой и левой молочной железы статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Распределение исследований по категориям BI-RADS по результатам первичной оценки, абс. (%)

Локализация	BI-RADS 1	BI-RADS 2	BI-RADS 3	BI-RADS 4	BI-RADS 5
Правая молочная железа	223 (30,1)	306 (41,3)	97 (13,1)	50 (6,8)	64 (8,7)
Левая молочная железа	199 (26,9)	330 (44,5)	76 (10,2)	54 (7,3)	82 (11,1)



Оценка маммографических исследований

Каждое исследование оценивали четыре рентгенолога.

На первом этапе каждое исследование было проанализировано независимо друг от друга двумя врачами-рентгенологами с опытом работы от 2 до 5 лет. В процессе оценки исследований каждый рентгенолог определял категорию по шкале BI-RADS для правой и левой молочной железы и вносил данные в таблицу (первый пересмотр). Оценку категории по шкале BI-RADS выполняли на основании характерных рентгенологических признаков^{2,3}.

На втором этапе другие два врача-рентгенолога с опытом работы не менее 5 лет и ученой степенью / званием также независимо друг от друга определяли категорию по шкале BI-RADS для правой и левой молочной железы (экспертный пересмотр). На этом этапе врачам-рентгенологам были доступны результаты оценки, внесенные в таблицу на первом этапе.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в интегрированной среде разработки RStudio с использованием языка R. Для оценки согласованности между врачами-рентгенологами использовали метод оценки внутриклассовой корреляции Пирсона [25, 26]. Согласованность рассчитывали для полной шкалы BI-RADS (категории 1–5), а также для двух бинарных шкал. Бинарная шкала 1 включала в себя категории «отсутствие признаков ЗНО» (категории BI-RADS 1, 2, 3) и «признаки ЗНО» (категории BI-RADS 4 и 5) [27]. Бинарная шкала 2 включала в себя категории «отсутствие признаков ЗНО» (категории BI-RADS 1 и 2) и «признаки ЗНО» (категории BI-RADS 3, 4, 5). Размер

выборки обусловлен имеющимися в наличии исследованиями, полученными при подготовке набора данных. На основании метода определения объема выборки, предложенного D.G. Bonett, для обеспечения уровня значимости, равного 0,05, при определении согласованности двух рентгенологов минимальный объем выборки должен составлять 377 исследований [28].

Результаты

Согласованность между врачами, выполнявшими первичную оценку, и врачами, проводившими первый пересмотр, находилась в пределах 0,836–0,875 при оценке по полной шкале BI-RADS. Аналогичная согласованность наблюдалась между врачами, выполнявшими первичную оценку, и экспертами (0,838–0,879) (табл. 2).

Согласованность по бинарной шкале 1 для всех сравниваемых оценок была сопоставимой с согласованностью по полной шкале BI-RADS или в ряде случаев превышала ее. Согласованность по бинарной шкале 2 для всех сравниваемых оценок была сопоставимой с согласованностью по полной шкале BI-RADS или, наоборот, в ряде случаев была ниже ее.

Мы оценили согласованность между врачами и экспертами, участвовавшими в пересмотре исследований. Коэффициент внутриклассовой корреляции был в пределах от 0,890 до 0,963 (табл. 3).

Согласованность между врачами, выполнявшими первый пересмотр, и экспертами по полной шкале BI-RADS в большинстве случаев была значимо выше, чем согласованность их оценок и оценок, полученных в процессе первичного описания маммографических исследований.

Таблица 2. Согласованность между врачами-рентгенологами, выполнявшими первичное описание, первый и экспертный пересмотры

Сравниваемые оценки		Молочная железа	Согласованность по полной шкале BI-RADS	Согласованность по бинарной шкале 1	Согласованность по бинарной шкале 2
Первичная оценка	Врач 1 (первый пересмотр)	R	0,836 [0,801–0,865]	0,831 [0,796–0,861]	0,777 [0,732–0,815]
		L	0,875 [0,848–0,897]	0,923 [0,906–0,937]	0,785 [0,741–0,822]
	Врач 2 (первый пересмотр)	R	0,847 [0,815–0,874]	0,810 [0,771–0,843]	0,786 [0,743–0,823]
		L	0,873 [0,846–0,896]	0,941 [0,928–0,952]	0,734 [0,683–0,779]
	Эксперт 1	R	0,847 [0,814–0,874]	0,831 [0,796–0,861]	0,792 [0,750–0,828]
		L	0,879 [0,854–0,901]	0,923 [0,906–0,937]	0,770 [0,725–0,810]
	Эксперт 2	R	0,838 [0,804–0,866]	0,844 [0,811–0,871]	0,770 [0,725–0,810]
		L	0,862 [0,832–0,886]	0,923 [0,906–0,937]	0,829 [0,801–0,855]

L – левая молочная железа, R – правая молочная железа

Все результаты представлены в виде коэффициентов внутриклассовой корреляции с 95% доверительным интервалом; значение p для всех сравниваемых оценок составило $< 0,001$

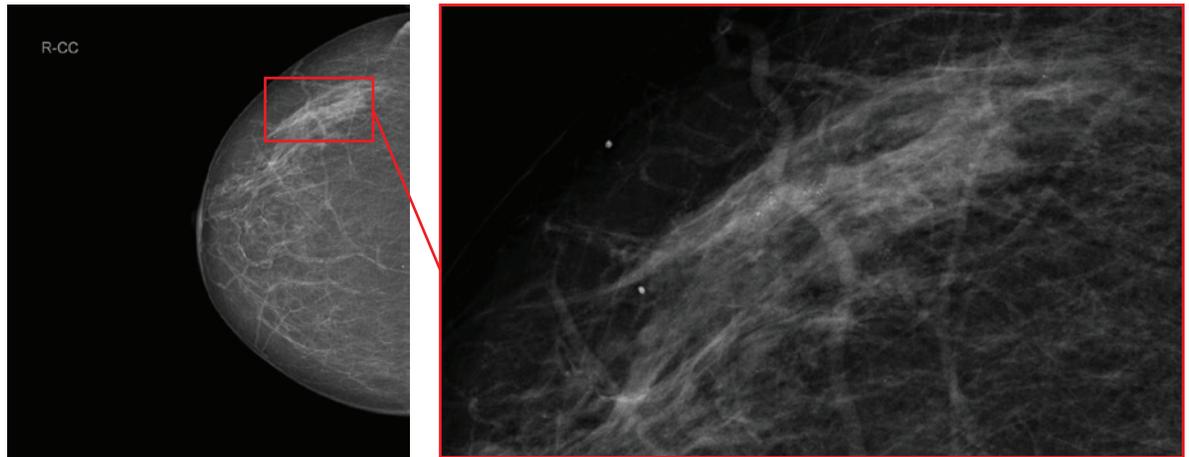


Рис. 1. Правая молочная железа в краниокаудальной проекции с выделенной областью интереса. Очаговое скопление микрокальцинатов в паренхиме правой молочной железы

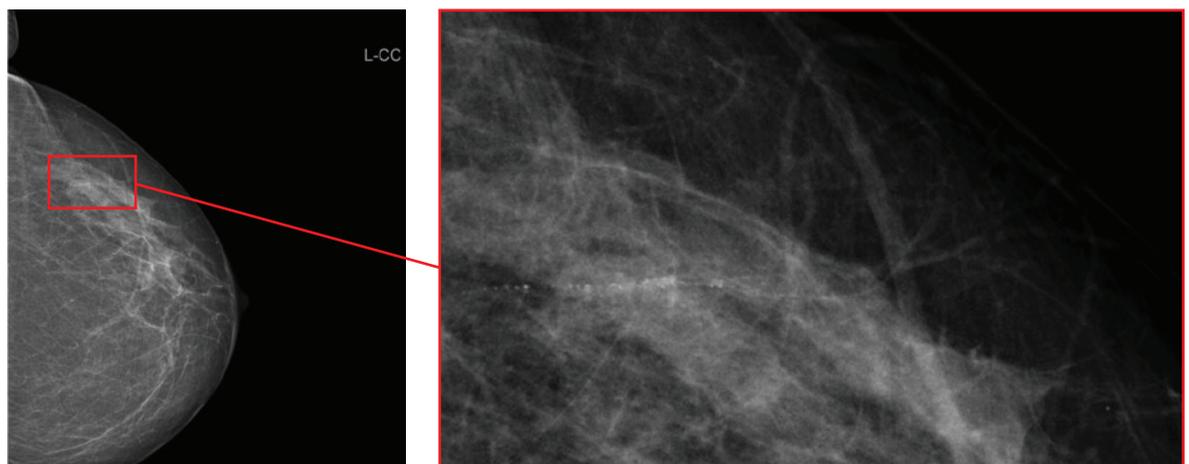


Рис. 2. Левая молочная железа в краниокаудальной проекции с выделенной областью интереса. Мнения рентгенологов разделились: в области интереса – очаговое скопление микрокальцинатов или линейная фрагментарная кальцинация в проекции стенки сосуда

Однако присутствовали и единичные случаи значимого расхождения в оценках маммографических исследований. В одном из таких случаев рентгенолог, выполнивший первичное описание, и врачи, выполнившие пересмотр, обратили внимание на очаговое скопление микрокальцинатов в паренхиме правой молочной железы (рис. 1). Все врачи оценили изменения как соответствовавшие категории BI-RADS 4. Не исключено, что выявленная патология в правой молочной железе повлияла на оценку левой молочной железы у той же пациентки, где двое рентгенологов распознали в указанной на рис. 2 зоне интереса очаговое скопление микрокальцинатов и определили категорию BI-RADS 4, тогда как остальные врачи интерпретировали изменения как линейную фрагментарную кальцинацию в проекции стенки сосуда и установили категорию BI-RADS 2.

Обсуждение

По нашим данным, согласованность при оценке по полной шкале BI-RADS находилась в диапазоне от 0,836 до 0,963, а при оценке по бинарным шкалам – от 0,734 до 0,941.

В исследованиях, выполненных другими авторами, согласованность варьировала в пределах от 0,450 до 0,888 (табл. 4) [20–24]. Обращают на себя внимание три фактора, которые не позволяют в полной мере выполнить сопоставление полученных в этих исследованиях результатов, а также сравнить их с нашими данными. Во-первых, выбирались разные шкалы оценки маммографических исследований: шкалы BI-RADS, включавшие 4, 5 или 6 категорий; шкалы злокачественности, включавшие 2 и 7 категорий; шкала «патология / без патологии»; шкала «пересмотр

**Таблица 3.** Согласованность между врачами-рентгенологами, выполнявшими первый и экспертный пересмотры

Сравниваемые оценки		Молочная железа	Согласованность по полной шкале BI-RADS	Согласованность по бинарной шкале 2
Врач 1 (первый пересмотр)	Эксперт 1	R	0,963 [0,954–0,970]	0,932 [0,917–0,944]
		L	0,954 [0,944–0,963]	0,934 [0,919–0,946]
	Эксперт 2	R	0,904 [0,882–0,921]	0,862 [0,833–0,887]
		L	0,890 [0,866–0,910]	0,934 [0,919–0,946]
Врач 2 (первый пересмотр)	Эксперт 1	R	0,924 [0,907–0,938]	0,910 [0,890–0,926]
		L	0,929 [0,913–0,942]	0,886 [0,862–0,907]
	Эксперт 2	R	0,958 [0,948–0,966]	0,971 [0,965–0,977]
		L	0,958 [0,949–0,966]	0,886 [0,862–0,907]
Врач 1 (первый пересмотр)	Врач 2 (первый пересмотр)	R	0,918 [0,900–0,933]	0,891 [0,868–0,911]
		L	0,903 [0,882–0,921]	0,824 [0,788–0,855]
Эксперт 1	Эксперт 2	R	0,910 [0,890–0,926]	0,880 [0,854–0,902]
		L	0,914 [0,896–0,930]	0,886 [0,860–0,906]

L – левая молочная железа, R – правая молочная железа

Все результаты представлены в виде коэффициентов внутриклассовой корреляции с 95% доверительным интервалом; значение *p* для всех сравниваемых оценок составило < 0,001

(BI-RADS 0, 4 и 5) / без пересмотра (BI-RADS 1 или 2)» [18–22]. Во-вторых, результаты исследований опубликованы в широком временном диапазоне – от 1998 до 2019 гг., что, по нашему мнению, имеет принципиальное значение, поскольку внедрение скрининговой маммографии и обучение врачей-рентгенологов правильной интерпретации таких исследований происходили в разное время в зависимости от страны, что не могло не сказаться на точности и согласованности врачебных оценок [29]. В-третьих, со временем менялась и сама шкала BI-RADS. Всего было выпущено 5 изданий: в 1993, 1995, 1998, 2003 и 2013 гг. [30]. В ряде исследований отсутствовали указания на то, каким изданием шкалы BI-RADS пользовались врачи-рентгенологи

при оценке маммографических исследований [18, 20, 21].

Тем не менее при анализе работ других авторов мы обнаружили интересную закономерность: согласованность между врачами-рентгенологами была выше при оценке по бинарной шкале, чем при оценке по полной шкале BI-RADS [18, 20, 22]. В нашем исследовании мы также установили, что согласованность оценок по бинарной шкале 1 «отсутствие признаков ЗНО (BI-RADS 1, 2, 3) / признаки ЗНО (BI-RADS 4 и 5)» была несколько выше, чем согласованность по полной шкале BI-RADS, включавшей в себя 5 категорий (0,810–0,941 против 0,836–0,879 соответственно) (см. табл. 1). Однако согласованность по бинарной

Таблица 4. Согласованность между врачами-рентгенологами по данным литературы

Страна	Год публикации	Тип шкалы	Согласованность	95% доверительный интервал	Источник
Республика Корея	2019	Шкала злокачественности (7 категорий)	0,772	0,754–0,791	[18]
		Шкала злокачественности (2 категории)	0,888	0,873–0,902	
Дания	2015	BI-RADS (4 категории)	0,880	0,810–0,920	[19]
Голландия	2013	BI-RADS (5 категорий)	0,450	0,430–0,470	[20]
		Бинарная шкала (BI-RADS 0, 4 и 5 / BI-RADS 1 и 2)	0,770	0,760–0,790	
Испания	2012	BI-RADS (6 категорий)	0,580	0,560–0,590	[21]
США	1998	BI-RADS (5 категорий)	0,580	0,550–0,610	[22]
		Бинарная шкала (патология / без патологии)	0,660	0,630–0,690	



шкале 2 «отсутствие признаков ЗНО (BI-RADS 1 и 2) / признаки ЗНО (BI-RADS 3, 4, 5)», наоборот, была несколько ниже, чем согласованность по полной шкале BI-RADS, включавшей в себя 5 категорий (0,734–0,829 против 0,836–0,879 соответственно), а также ниже, чем согласованность по бинарной шкале 1 (0,734–0,829 против 0,810–0,941 соответственно). В этих случаях разную согласованность можно объяснить отнесением категории BI-RADS 3 к категории с наличием или отсутствием признаков ЗНО. Эта категория часто устанавливается при наличии изменений и отсутствии архива предыдущих исследований у пациента, но тем не менее согласно шкале BI-RADS выявленные изменения относятся скорее к доброкачественным, нежели злокачественным находкам. Вероятно, вследствие этого согласованность по бинарной шкале 1 оказалась выше, чем по бинарной шкале 2.

Ограничением настоящего исследования было отсутствие гистологической верификации заключений врачей-рентгенологов.

Заключение

Согласованность между врачами-рентгенологами в г. Москве при оценке маммографических исследований по полной шкале BI-RADS находится на высоком уровне и составляет от 0,836 до 0,963. Согласованность между врачами-рентгенологами, выполнявшими пересмотр (0,890–0,963), выше, чем их согласованность с врачами, выполнявшими первичное описание (0,836–0,879), что может свидетельствовать о более качественных и стабильных результатах, получаемых в ходе пересмотра исследований.

Оценка согласованности врачей-рентгенологов по-прежнему представляет значительный интерес для исследователей всего мира. Логичным продолжением настоящей работы могут стать более крупные исследования, посвященные оценке согласованности врачей-рентгенологов разных стран при установлении категории BI-RADS, которые необходимо провести на гистологически верифицированных наборах данных. ©

¹ Мануйлова ОО, Павлова ТВ, Диденко ВВ, Смирнов ИВ, Абдураимов АБ, Васильев АЮ. Методические рекомендации по использованию международной системы BI-RADS при маммографическом обследовании. Москва, 2017. 23 с.

² Терновой СК, Абдураимов АБ. Лучевая маммология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.

³ Морозов СП, Ветшева НН, Диденко ВВ, Смирнов ИВ, Овсянников АГ, Ледихова НВ, Пучкова ОС. Организация программы популяционного скрининга злокачественных новообразований молочной железы среди женского населения: методические рекомендации. Москва, 2020. 44 с.

Дополнительная информация

Финансирование

Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках НИОКР «Разработка платформы подготовки наборов данных лучевых диагностических исследований» (№ ЕГИСУ: 123031500003-8) в соответствии с Приказом от 21.12.2022 г. № 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы, государственным бюджетным (автономным) учреждениям, подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.С. Азарян – анализ полученных данных, написание и редактирование текста; Л.Д. Пестренин – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание и финальное редактирование текста; Ю.А. Васильев – концепция исследования, финальное редактирование текста; Е.С. Ахмад, К.М. Арзамасов – дизайн исследования, сбор и обработка материала. Все авторы прочли

и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.В. Владимировскому и О.В. Омелянской за помощь в создании концепции исследования, Н.Ю. Никитину и А.В. Майоровой – за консультирование по статистической обработке данных, В.В. Зинченко – за помощь с организацией сбора данных, С.С. Семенову – за подготовку первичных данных, М.Ю.Болисовой – за консультации по клиническим вопросам.

Список литературы / References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *Breast.* 2022;64:85–99. doi: 10.1016/j.breast.2022.04.003.
3. Васильев ЮА, Тыров ИА, Владимировский АВ, Арзамасов КМ, Шулькин ИМ, Кожихина ДД, Пестренин ЛД. Двойной просмотр результатов маммографии с применением технологий искусственного интеллекта: новая модель организации массовых профилактических исследований. *Digital Diagnostics.* 2023;4(2):93–104. doi: 10.17816/DD321423. Vasilev YA, Tyrov IA, Vladzimirskyy AV, Arzamasov KM, Shulkin IM, Kozhikhina DD, Pestrenin LD. [Double-reading mammograms using artificial intelligence technologies: A new model of mass preventive examination organization]. *Digital Diagnostics.*



- 2023;4(2):93–104. Russian. doi: 10.17816/DD321423.
4. D'Orsi CJ. The American College of Radiology mammography lexicon: An initial attempt to standardize terminology. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(4):779–780. doi: 10.2214/ajr.166.4.8610548.
 5. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North Am.* 2002;40(3):409–430, v. doi: 10.1016/s0033-8389(01)00017-3.
 6. Venkatesan A, Chu P, Kerlikowske K, Sickles EA, Smith-Bindman R. Positive predictive value of specific mammographic findings according to reader and patient variables. *Radiology.* 2009;250(3):648–657. doi: 10.1148/radiol.2503080541.
 7. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: Positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(1):35–40. doi: 10.2214/ajr.171.1.9648759.
 8. Bent CK, Bassett LW, D'Orsi CJ, Sayre JW. The positive predictive value of BI-RADS microcalcification descriptors and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(5):1378–1383. doi: 10.2214/AJR.09.3423.
 9. Leung JW, Sickles EA. Developing asymmetry identified on mammography: Correlation with imaging outcome and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(3):667–675. doi: 10.2214/AJR.06.0413.
 10. Васильев ЮА, Владимирский АВ, Арзамасов КМ, Шулькин ИМ, Аксенова ЛЕ, Пестренин ЛД, Семенов СС, Бондарчук ДВ, Смирнов ИВ. Первые 10 000 маммографических исследований, выполненных в рамках услуги «Описание и интерпретация данных маммографического исследования с использованием искусственного интеллекта». *Менеджер здравоохранения.* 2023;(8):54–67. doi: 10.21045/1811-0185-2023-8-54-67.
Vasiliev YA, Vladzimirsky AV, Arzamasov KM, Shulkin IM, Akseanova LE, Pestrenin LD, Semenov SS, Bondarchuk DV, Smirnov IV. [The first 10,000 mammography exams performed as part of the "Description and interpretation of mammography data using artificial intelligence" service]. *Manager Zdravookhranenia.* 2023;(8):54–67. Russian. doi: 10.21045/1811-0185-2023-8-54-67.
 11. Beam CA, Conant EF, Sickles EA. Factors affecting radiologist inconsistency in screening mammography. *Acad Radiol.* 2002;9(5):531–540. doi: 10.1016/s1076-6332(03)80330-6.
 12. Lee AY, Wisner DJ, Aminololama-Shakeri S, Arasu VA, Feig SA, Hargreaves J, Ojeda-Fournier H, Bassett LW, Wells CJ, De Guzman J, Flowers CI, Campbell JE, Elson SL, Retallack H, Joe BN. Inter-reader variability in the use of BI-RADS descriptors for suspicious findings on diagnostic mammography: A multi-institution study of 10 academic radiologists. *Acad Radiol.* 2017;24(1):60–66. doi: 10.1016/j.acra.2016.09.010.
 13. Barlow WE, Chi C, Carney PA, Taplin SH, D'Orsi C, Cutter G, Hendrick RE, Elmore JG. Accuracy of screening mammography interpretation by characteristics of radiologists. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(24):1840–1850. doi: 10.1093/jnci/djh333.
 14. Carney PA, Elmore JG, Abraham LA, Gerrity MS, Hendrick RE, Taplin SH, Barlow WE, Cutter GR, Poplack SP, D'Orsi CJ. Radiologist uncertainty and the interpretation of screening. *Med Decis Making.* 2004;24(3):255–264. doi: 10.1177/0272989X04265480.
 15. Elmore JG, Jackson SL, Abraham L, Miglioretti DL, Carney PA, Geller BM, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Onega T, Rosenberg RD, Sickles EA, Buist DS. Variability in interpretive performance at screening mammography and radiologists' characteristics associated with accuracy. *Radiology.* 2009;253(3):641–651. doi: 10.1148/radiol.2533082308.
 16. Reed WM, Lee WB, Cawson JN, Brennan PC. Malignancy detection in digital mammograms: Important reader characteristics and required case numbers. *Acad Radiol.* 2010;17(11):1409–1413. doi: 10.1016/j.acra.2010.06.016.
 17. Carney PA, Cook AJ, Miglioretti DL, Feig SA, Bowles EA, Geller BM, Kerlikowske K, Kettler M, Onega T, Elmore JG. Use of clinical history affects accuracy of interpretive performance of screening mammography. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(2):219–230. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.010.
 18. Kim SH, Lee EH, Jun JK, Kim YM, Chang YW, Lee JH, Kim HW, Choi EJ; Alliance for Breast Cancer Screening in Korea (ABCS-K). Interpretive performance and inter-observer agreement on digital mammography test sets. *Korean J Radiol.* 2019;20(2):218–224. doi: 10.3348/kjr.2018.0193.
 19. Winkel RR, von Euler-Chelpin M, Nielsen M, Diao P, Nielsen MB, Uldall WY, Vejborg I. Inter-observer agreement according to three methods of evaluating mammographic density and parenchymal pattern in a case control study: Impact on relative risk of breast cancer. *BMC Cancer.* 2015;15:274. doi: 10.1186/s12885-015-1256-3.
 20. Timmers JM, Verbeek AL, Pijnappel RM, Broeders MJ, den Heeten GJ. Experiences with a self-test for Dutch breast screening radiologists: Lessons learnt. *Eur Radiol.* 2014;24(2):294–304. doi: 10.1007/s00330-013-3018-4.
 21. Redondo A, Comas M, Macià F, Ferrer F, Murta-Nascimento C, Maristany MT, Molins E, Sala M, Castells X. Inter- and intraradiologist variability in the BI-RADS assessment and breast density categories for screening mammograms. *Br J Radiol.* 2012;85(1019):1465–1470. doi: 10.1259/bjr/21256379.
 22. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Frankel SD, Ominsky SH, Sickles EA, Ernster V. Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(23):1801–1809. doi: 10.1093/jnci/90.23.1801.
 23. Brady AP. Error and discrepancy in radiology: Inevitable or avoidable? *Insights Imaging.* 2017;8(1):171–182. doi: 10.1007/s13244-016-0534-1-1.
 24. Benchoufi M, Matzner-Lober E, Molinari N, Jannot AS, Soyer P. Interobserver agreement issues in radiology. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101(10):639–641. doi: 10.1016/j.diii.2020.09.001.
 25. Müller R, Büttner P. A critical discussion of intraclass correlation coefficients. *Stat Med.* 1994;13(23-24):2465–2476. doi: 10.1002/sim.4780132310.
 26. McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods.* 1996;1(1):30–46. doi: 10.1037/1082-989X.1.1.30.
 27. Taplin SH, Ichikawa LE, Kerlikowske K, Ernster VL, Rosenberg RD, Yankaskas BC, Carney PA, Geller BM, Urban N, Dignan MB, Barlow WE, Ballard-Barbash R, Sickles EA. Concordance of breast imaging reporting and data system assessments and management recommendations in screening mammography. *Radiology.* 2002;222(2):529–535. doi: 10.1148/radiol.2222010647.
 28. Bonett DG. Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision. *Stat Med.* 2002;21(9):1331–1335. doi: 10.1002/sim.1108.
 29. Trieu PDY, Mello-Thoms CR, Barron ML, Lewis SJ. Look how far we have come: BREAST cancer detection education on the international stage. *Front Oncol.* 2023;12:1023714. doi: 10.3389/fonc.2022.1023714.
 30. Burnside ES, Sickles EA, Bassett LW, Rubin DL, Lee CH, Ikeda DM, Mendelson EB, Wilcox PA, Butler PF, D'Orsi CJ. The ACR BI-RADS experience: learning from history. *J Am Coll Radiol.* 2009;6(12):851–860. doi: 10.1016/j.jacr.2009.07.023.



The inter-reader agreement in the interpretation of mammography images according to BI-RADS by Moscow radiologists

A.S. Azaryan^{1,2} • L.D. Pestrenin¹ • Yu.A. Vasilev¹ • E.S. Ahmad¹ • K.M. Arzamasov¹

Background: Breast malignancies take a leading position among incident cancers in women. Mammography has been recognized as the main method for early detection of breast cancer. However, mammogram assessments are based on a subjective opinion of the radiologist, which could lead to diagnostic disagreement. According to the literature, inter-radiologist agreement on mammograms varies from 0.450 to 0.888.

Aim: To assess the inter-reader agreement in mammogram interpretation with BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) by radiologists of the Moscow city (Russia).

Methods: The study included 741 mammography images done from January 15, 2020, to June 25, 2023. All mammograms were downloaded from the Unified Radiology Information Service of the Unified Medical Information and Analytical System (EMIAS) of the Moscow city and included radiologist reports with a BI-RADS score (the initial assessment). Each mammogram was further analyzed by two radiologists (with their job experience from 2 to 5 years) (this was the first revision) and thereafter by two more radiologists (with their job experience above 5 years and scientific degree) as a part of the expert review. The inter-reader agreement was assessed using an intra-class correlation coefficient.

Results: The inter-reader agreement for the full BI-RADS score between radiologists who performed the initial assessment and those performing the first revision ranged from 0.836 [95% confidence interval (CI) 0.801–0.865] to 0.875 [95%

CI 0.848–0.897]. Similar agreement was observed between radiologists who performed the initial assessment and the experts: 0.838 [95% CI 0.804–0.866] to 0.879 [95% CI 0.854–0.901]. The agreement on the full BI-RADS scale between radiologists who performed the first revision and the experts was significantly higher ($p < 0.001$) than with those performing the initial assessment and ranged from 0.890 [95% CI 0.866–0.910] to 0.963 [95% CI 0.954–0.970].

Conclusion: The inter-reader agreement between radiologists of the Moscow city in the assessment of mammography study results on the full BI-RADS scale is high. The agreement between the radiologists who performed the revision is higher than their agreement with the radiologists who performed the initial assessment, which may indicate better and more stable results obtained during the revision.

Key words: breast cancer, mammography, screening, agreement, BI-RADS

For citation: Azaryan AS, Pestrenin LD, Vasilev YuA, Ahmad ES, Arzamasov KM. The inter-reader agreement in the interpretation of mammography images according to BI-RADS by Moscow radiologists. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(7):377–384. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-035.

Received 3 September 2024; revised 14 November 2024; accepted 3 December 2024; published online 16 December 2024

Funding

This paper was prepared by a group of authors as part of the research and development effort titled "Development of a platform to generate data sets containing diagnostic imaging studies" (USIS No.: 123031500003-8) in accordance with the Order No. 1196 dated December 21, 2022 "On approval of state assignments funded by means of allocations from the budget of the city of Moscow to the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Health Care Department, for 2023 and the planned period of 2024 and 2025" issued by the Moscow Health Care Department.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

A.S. Azaryan, data analysis, text writing and editing; L.D. Pestrenin, data collection and management, data analysis, text writing and final editing; Yu.A. Vasilev, the study concept, final text editing; E.S. Ahmad, K.M. Arzamasov, the study design, data collection and management. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgement

The authors would like to acknowledge A.V. Vladzimirskyy and O.V. Omelyanskaya for their assistance with the study concept, N.Yu. Nikitin and A.V. Maiorova for their statistical advice, V.V. Zinchenko for the assistance with the data collection, S.S. Semenov for preparation of the primary data, M.Yu. Bolisova for her clinical advice.

Avet S. Azaryan – Postgraduate Student¹; Radiologist²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8975-0017>

✉ Ul. Fedora Poletaeva 14/22–64, Moscow, 109457, Russian Federation. E-mail: Dr.Azaryan@yandex.ru

Lev D. Pestrenin – Junior Research Fellow, Department of Medical Informatics, Radiomics and Radiogenomics¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1786-4329>. E-mail: PestreninLD@zdrav.mos.ru

Yuriy A. Vasilev – MD, PhD, Director¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5283-5961>. E-mail: npcmr@zdrav.mos.ru

Ekaterina S. Akhmad – Research Fellow, Clinical and Technical Trials Sector¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8235-9361>. E-mail: AkhmadES@zdrav.mos.ru

Kirill M. Arzamasov – MD, PhD, Head of the Department of Medical Informatics, Radiomics and Radiogenomics¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7786-0349>. E-mail: ArzamasovKM@zdrav.mos.ru

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care Department; ul. Petrovka 24–1, Moscow, 127051, Russian Federation

² Botkin Hospital; 2nd Botkinsky pr-d 5, Moscow, 125284, Russian Federation



Оригинальная статья

Серологические предикторы развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений при проведении противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: ретроспективное когортное исследование

Глибка А.А.¹ • Мазурина Н.В.¹ • Саранцева К.А.^{2,3} • Харкевич Г.Ю.² • Волконский М.В.⁴ • Елфимова А.Р.¹ • Трошина Е.А.¹**Глибка Анастасия Андреевна** –врач-эндокринолог¹;ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>

✉ 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.

E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru**Мазурина Наталия Валентиновна** – д-р мед.

наук, вед. науч. сотр. отдела терапевтической

эндокринологии, врач-эндокринолог¹;ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>.E-mail: natalyamazurina@mail.ru**Саранцева Ксения Андреевна** –

канд. мед. наук, науч. сотр. онкологического

отделения лекарственных методов лечения

(химиотерапевтического) № 3, врач-онколог²;

доцент кафедры онкологии и лучевой терапии

лечебного факультета³;ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>.E-mail: sarantseva@gmail.com**Харкевич Галина Юрьевна** – канд. мед. наук,

вед. науч. сотр. отделения опухолей кожи,

врач-онколог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>.E-mail: gkharkevich@mail.ru**Волконский Михаил Викторович** – зав. дневным

стационаром противоопухолевой лекарственной

терапии, врач-онколог⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>.E-mail: mux19@yandex.ru**Елфимова Алина Ринатовна** – главный аналитик,врач-статистик¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6935-3187>.E-mail: 9803005@mail.ru**Трошина Екатерина Анатольевна** – д-р мед. наук,

профессор, чл.-корр. РАН, директор Института

клинической эндокринологии, заместитель

директора, врач-эндокринолог¹;ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>.E-mail: troshina@inbox.ru

Актуальность. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ) представляют собой специфический тип лекарственной токсичности, который может возникать у пациентов с онкологическими заболеваниями в ходе иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО). По частоте эндокринные ИОНЯ занимают третье место после кожных и гастроинтестинальных. Клиническое течение эндокринных ИОНЯ обычно приводит к необратимому нарушению функции желез. Превалирование тиреоидных патологий среди ИОНЯ со стороны эндокринной системы, реактивность их развития по сравнению с аутоиммунными тиреоидитами, риск возможной отмены или приостановки иммунотерапии – все это определяет необходимость поиска маркеров, с помощью которых можно было бы выявить наиболее уязвимую группу пациентов.

Цель – оценить взаимосвязь исходных лабораторных показателей (гормональных, биохимических и серологических) у пациентов со злокачественными солидными опухолями до проведения первого курса противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО в монорежиме с последующим развитием тиреоидных ИОНЯ.

Материал и методы. В рамках ретроспективного когортного исследования проанализированы данные медицинской документации 102 взрослых пациентов (50 (49%) мужчин; медиана возраста участников – 60 лет) с верифицированным диагнозом солидного злокачественного новообразования, проходивших в период с января 2020 по февраль 2022 г. обследование и лечение в двух специализированных стационарах. Взятие крови для последующей оценки функции щитовидной железы, углеводного и кальциевого обмена, а также исключения надпочечниковой недостаточности выполнено перед началом первого курса специфической иммунотерапии ИКТИО. Катмнез на предмет наличия зарегистрированного ИОНЯ изучен за период до 34 месяцев от момента инициации противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО.

Результаты. Тиреоидные ИОНЯ развились у 13 (12,7%) из 102 пациентов. Статистически

значимая связь с развитием тиреопатий на фоне иммунотерапии ИКТИО установлена только для двух маркеров: исходного уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) $\geq 7,54$ МЕ/мл (референсный интервал (ПИ) 0–5,6) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) $\geq 16,45$ МЕ/мл (ПИ 0–115) ($p < 0,001$). Для АТ-ТПО $\geq 7,54$ МЕ/мл и АТ-ТГ $\geq 16,45$ МЕ/мл площадь под ROC-кривой (AUC) равнялась 0,828 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,678–0,979] и 0,875 [95% ДИ 0,742–1,000], диагностическая чувствительность составила 75% [95% ДИ 48–92] и 92% [95% ДИ 64–100], диагностическая специфичность – 92% [95% ДИ 85–96] и 84% [95% ДИ 77–86], прогностическая ценность положительного результата – 69% [95% ДИ 44–85] и 58% [95% ДИ 40–63], прогностическая ценность отрицательного результата – 94% [95% ДИ 87–98] и 98% [95% ДИ 90–100] соответственно.

Заключение. Исходные уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ могут служить маркерами риска развития тиреоидных ИОНЯ у онкологических пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, которым планируется проведение противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления, деструктивный тиреоидит, антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину

Для цитирования: Глибка АА, Мазурина НВ, Саранцева КА, Харкевич ГЮ, Волконский МВ, Елфимова АР, Трошина ЕА. Серологические предикторы развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений при проведении противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: ретроспективное когортное исследование. Альманах клинической медицины. 2024;52(7):385–397. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-036.

Поступила 21.08.2024; доработана 17.10.2024; принята к публикации 25.11.2024; опубликована онлайн 18.12.2024

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Центр амбулаторной онкологической помощи; 125130, г. Москва, Старопетровский пр-д, 6, Российская Федерация

Противоопухолевая иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) значительно улучшила результаты лечения многих видов злокачественных новообразований [1], что способствовало ее активному использованию в онкологической терапевтической практике. И хотя по сравнению с химиотерапией иммунотерапия ИКТИО переносится значительно легче [2], на ее фоне могут развиваться иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ), приводящие к отказу от применения ИКТИО.

В 2011 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration – FDA) одобрило для лечения метастатической меланомы первый лекарственный препарат из группы ИКТИО – ипилимумаб [3, 4]. Тогда же для сбора стандартизированных данных о редких, сложных и резистентных к терапии иммуноонкологическими препаратами побочных эффектах был создан регистр SERIO (англ. Side Effect Registry Immunology). К настоящему времени задокументировано более 1500 различных ИОНЯ, связанных с иммунотерапией [5]. Наиболее часто регистрируют ИОНЯ со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта, которые обычно разрешаются самостоятельно. На третьем месте – ИОНЯ со стороны эндокринной системы, приводящие, как правило, к необратимому нарушению функции эндокринных желез [6]. При этом в большинстве случаев поражается щитовидная железа [7]. Клиническая картина тиреоидных ИОНЯ представляет собой последовательное развитие трех состояний [8]: сначала формируется гипертиреоз легкой степени тяжести и после непродолжительного этапа эутиреоидного состояния развивается стойкий гипотиреоз. Превалирование тиреоидных патологий среди эндокринных ИОНЯ, реактивность их развития по сравнению с аутоиммунными тиреоидитами, риск возможной отмены или приостановки иммунотерапии – все это указывает на необходимость внимательного изучения пациентов, у которых развились нарушения функции щитовидной железы во время или после проведения противоопухолевого лечения основными онкологическими заболеваниями лекарственными препаратами из группы ИКТИО.

Целью исследования была оценка взаимосвязи исходных лабораторных показателей (гормональных, биохимических и серологических) у пациентов со злокачественными солидными опухолями до проведения первого курса противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО в монорежиме с последующим развитием тиреоидных ИОНЯ.

Материал и методы

В ретроспективное сравнительное когортное исследование включали данные взрослых пациентов с верифицированным диагнозом онкологического заболевания и назначенным в соответствии с действующими клиническими рекомендациями лечением ИКТИО, проходивших обследование и лечение в период с января 2020 по февраль 2022 г.

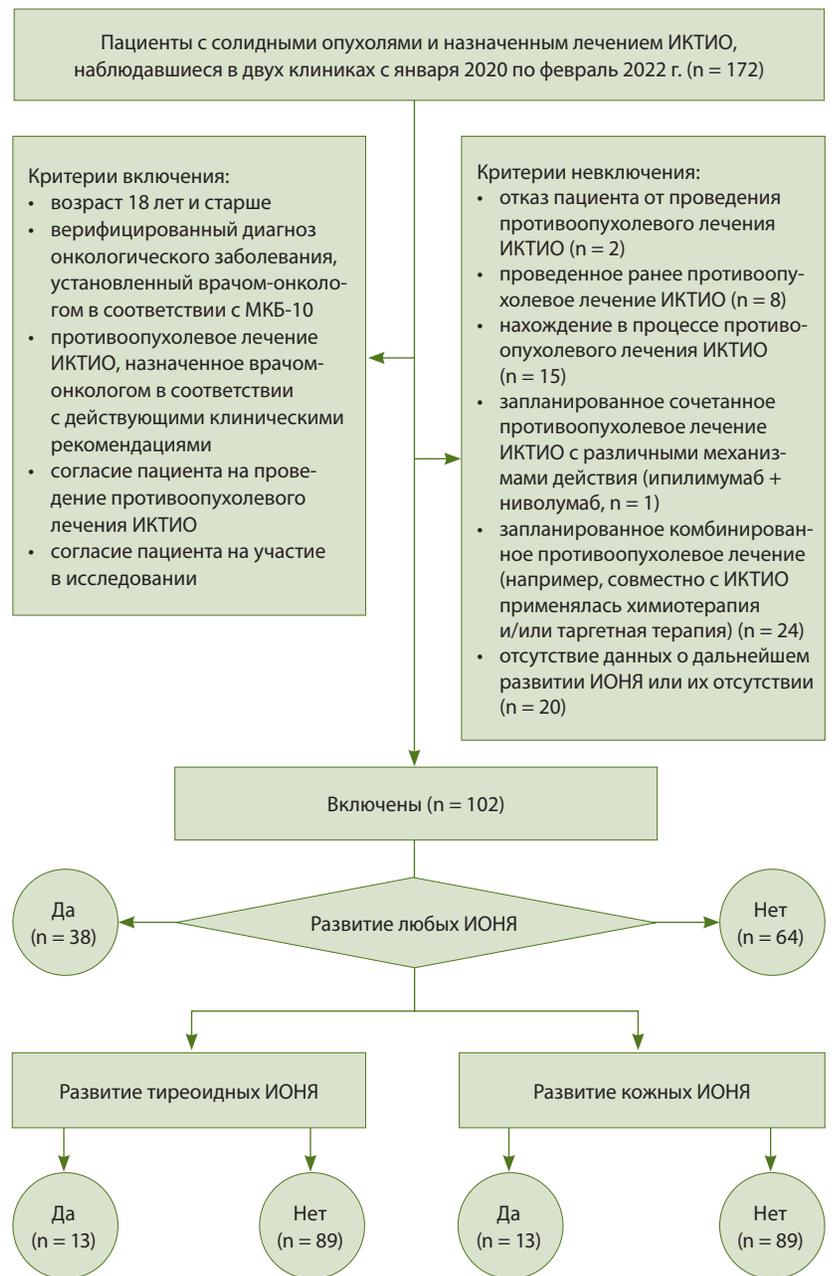


Рис. 1. Блок-схема формирования выборки (n = 102) и групп пациентов; ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа, ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления, МКБ-10 – Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра



в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы».

Необходимость проведения иммунотерапии, выбор препарата из группы ИКТИО, его дозу и схему введения, а также периодичность контрольных обследований, наблюдение за клиническим эффектом выбранного лечения определял онкологический консилиум в соответствующей медицинской организации. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (протокол № 15 от 25.09.2019). Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения, исключения и исключения пациентов из исследования отражены на рис. 1. В итоговый анализ вошли данные 102 пациентов (исследуемая выборка). Пациенты были разделены на группы в зависимости от развития / отсутствия на фоне противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО любых ИОНЯ, тиреоидных ИОНЯ, кожных ИОНЯ.

Сбор и анализ данных анамнеза и катамнеза проводили путем изучения медицинской документации на протяжении всего периода наблюдения за пациентами в специализированном онкологическом учреждении. Развившиеся ИОНЯ (поражения кожи, желудочно-кишечного тракта, органов эндокринной системы, гематологические и неврологические реакции) фиксировали лечащие врачи-онкологи в историях болезни и амбулаторных картах. Дополнительную информацию собирали посредством дистанционного общения и личных контактов с пациентами. Особое внимание уделяли результатам периодических контрольных инструментальных обследований, направленных на оценку эффективности противоопухолевой терапии, и тщательному мониторингу лабораторных анализов. ИОНЯ развивались в период от 0 до 34 месяцев от момента инициации противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО.

Лабораторные исследования выполняли в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. У всех пациентов перед первым парентеральным введением противоопухолевого препарата из группы ИКТИО проводили взятие крови для определения гормональных, биохимических и серологических показателей (табл. 1). Кровь забирали из периферической (преимущественно

Таблица 1. Исследуемые лабораторные показатели

Показатель	Биоматериал	Метод	Референсный интервал
АКТГ	Плазма	Электрохемилюминесцентный иммуноанализ; Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария)	7,2–63,3 пг/мл
Кортизол	Сыворотка	Электрохемилюминесцентный иммуноанализ; Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария)	171–536 нмоль/л
ТТГ	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США)	0,25–3,5 мМЕ/л
св. Т4	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США)	9–19 пмоль/л
св. Т3	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США)	2,6–5,7 пмоль/л
АТ-ТПО	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США)	0–5,6 МЕ/мл
АТ-ТГ	Сыворотка	Электрохемилюминесцентный иммуноанализ; Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария)	0–115 МЕ/мл
АТ-рТТГ	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США)	0–1,75 МЕ/мл
Глюкоза	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США)	3,1–6,1 ммоль/л
общ. Са	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США)	2,15–2,55 ммоль/л
Na	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США)	136–145 ммоль/л
К	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США)	3,5–5,1 ммоль/л
Cl	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США)	98–107 ммоль/л

Cl – хлор, К – калий, Na – натрий, АКТГ – адренкортикотропный гормон, АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, общ. Са – общий кальций, св. Т3 – свободный трийодтиронин, св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон



кубитальной) вены в утренние часы в интервале с 8:00 до 11:00. Использовали вакуумные пробирки с разделительным гелем, предназначенные для анализа тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т₄), свободного трийодтиронина (св. Т₃), утреннего кортизола, глюкозы, общего кальция (общ. Са), натрия (Na), калия (К), хлора (Cl), а также антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ). Дополнительно использовали вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой и аprotинином для определения уровня утреннего адренкортикотропного гормона.

Полученные образцы, состоявшие из двух аликвот сыворотки и одной аликвоты плазмы от каждого пациента, либо немедленно передавали в лабораторию для последующего анализа, либо подвергали центрифугированию. Перед центрифугированием биологические пробы подлежали подготовке, в ходе которой образцы сыворотки сохраняли в условиях комнатной температуры (от +15 до +25 °С) в течение 30–120 минут, а образцы плазмы – в течение 30 минут при температуре от +3 до +5 °С. Процесс центрифугирования осуществляли на аппарате ELMi CM-6M с ротором 6M на 12 пробирок в режиме 3000 оборотов в минуту (относительная центробежная сила – 1660 g) на протяжении 10 минут с поддержанием температуры на уровне +4 °С. В результате центрифугирования образцы сыворотки и плазмы отделяли от форменных элементов крови, помещали в микропробирки типа Эппендорф, подвергали временной заморозке и хранили в течение 2–3 недель при температуре до -20 °С до момента исследования на соответствующих анализаторах.

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 13 (Tibco, США) и языка программирования Python 3.9 с использованием библиотек SciPy 1.11.1 и scikit-learn 1.3.0. Описательная статистика количественных данных представлена в виде медиан, первого и третьего квартилей в формате Me [Q1; Q3]. Для качественных показателей использованы абсолютные и относительные частоты, представленные в виде n (%). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводили с помощью критерия Манна – Уитни (U-тест), трех и более независимых групп – критерия Краскела – Уоллиса. Сравнительный анализ качественных признаков выполняли с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Для оценки диагностической способности отдельных параметров проведен ROC-анализ (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика

приемника). Отрезные точки определяли согласно критерию Юдена. Для каждой отрезной точки были рассчитаны следующие показатели: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Критическим уровнем статистической значимости при проверке гипотез считали 0,05. При проведении множественных сравнений использовали поправку Бонферрони для коррекции критического уровня значимости (P₀). Значения уровня значимости в диапазоне от 0,05 до P₀ интерпретировали как статистическую тенденцию.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 102 онкологических пациента с солидными опухолями. Выборка сбалансирована по половому признаку: 50 (49%) мужчин и 52 (51%) женщины. На момент включения в исследование медиана возраста участников составила 60 лет (от 26 до 83 лет).

Детальная исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в нашей предыдущей публикации [9]. В исследуемой когорте преобладали больные злокачественной меланомой кожи (63,7%) и злокачественным новообразованием бронхов и легкого (29,4%) (рис. 2), что соотносится с рутинной онкологической практикой, в которой отмечается более частое использование препаратов из группы ИКТИО у подобных пациентов. Большинство пациентов имели III (54,9%) и IV (36,3%) стадии онкологического заболевания (рис. 3). При этом пациенты с полинеоплазиями (код С97 по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, n = 5) не могли быть отнесены к какой-либо одной группе вследствие наличия нескольких заболеваний с разными клиническими стадиями.

Что касается эндокринологического анамнеза, у 48 (47,1%) исследуемых исходно наблюдались различные структурные (у 42 пациентов) и/или функциональные патологии эндокринных органов. Наиболее распространенными оказались патологии щитовидной железы: узловые образования отмечены у 18 пациентов, диффузно-узловой зоб – у 1 больного, резекция щитовидной железы была проведена 3 пациентам, тиреоидэктомия – 2 больным, тиреоидит в анамнезе зарегистрирован у 2 пациентов. Среди других структурных патологий выявлены следующие: «пустое» турецкое

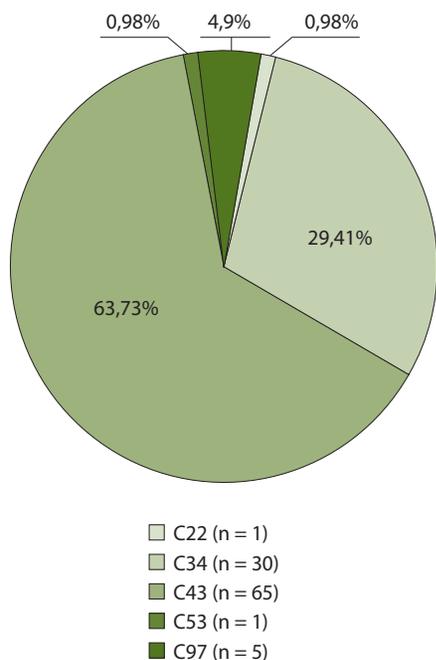


Рис. 2. Нозологическая структура онкологических заболеваний (согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра) в исследуемой выборке (n = 102); C22 – злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков; C34 – злокачественное новообразование бронхов и легкого; C43 – злокачественная меланома кожи; C53 – злокачественное новообразование шейки матки; C97 – злокачественное новообразование самостоятельных (первичных) множественных локализаций

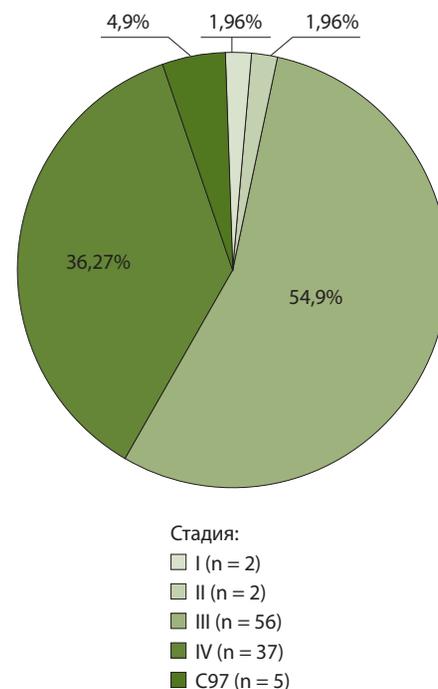


Рис. 3. Стадия онкологических заболеваний в исследуемой выборке (n = 102); C97 – злокачественное новообразование самостоятельных (первичных) множественных локализаций

седло – у 1 пациента, атрофия поджелудочной железы после лучевой терапии в области поджелудочной железы – у 1, гиперплазия одного надпочечника – у 1, гиперплазия обоих надпочечников – у 1, аденома одного надпочечника – у 4, метастаз в одном надпочечнике – у 7, метастаз в одном надпочечнике с последующим проведением лучевой терапии – у 1 пациента. Медикаментозную терапию по поводу эндокринных заболеваний получали 15 (14,7%) больных, из них у 1 пациента проводилась терапия по поводу двух эндокринных патологий (гипотиреоза и сахарного диабета 2-го типа) и у 1 пациента был сахарный диабет, индуцированный предшествующей лучевой терапией в области поджелудочной железы.

Более половины участников исследования (54,9%) до начала иммунотерапии ИКТИО не получали какого-либо лекарственного лечения онкологического заболевания (рис. 4). В целях анализа в эту подгруппу мы также включили пациентов, которым была рекомендована иммунотерапия ИКТИО в неoadъювантном или адъювантном

режиме. Всем пациентам проводили иммунотерапию препаратом из группы ИКТИО в монорежиме. В 89,22% случаев использовали препарат из подгруппы анти-PD-1-моноклональных антител (ниволумаб получили 77 пациентов, пембролизумаб – 10, пролголимаб – 4), в 10,78% была назначена терапия анти-PD-L1-моноклональным антителом (у всех 11 пациентов применяли атезолизумаб).

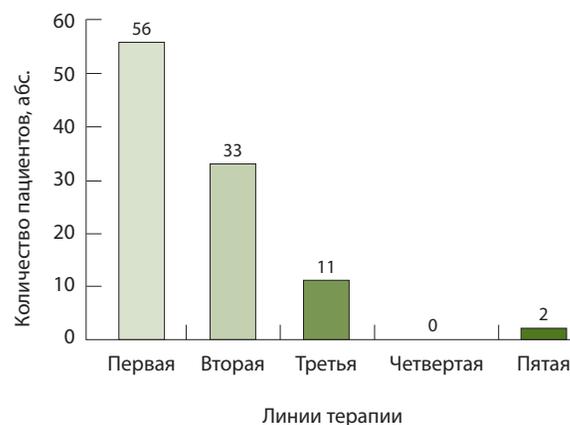


Рис. 4. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа как линия противоопухолевой терапии в исследуемой выборке (n = 102)

**Таблица 2.** Структура иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Синдром, заболевание	Количество ИОНЯ, абс.	Доля пациентов с ИОНЯ в когорте (n = 102), %
Эндокринные ИОНЯ:		
тиреопатии	13	12,7
гипофизиты	2	1,9
сахарный диабет	1	0,9
Неэндокринные ИОНЯ:		
поражения кожи	13	12,7
гастроинтестинальная токсичность	7	6,9
гепатотоксичность	4	3,9
нефриты	2	1,9
гематологическая токсичность	1	0,9
пневмонит	1	0,9
синдром Гийена – Барре	1	0,9

ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления

Анализ клинико-лабораторных показателей в группах пациентов в зависимости от развития иммуноопосредованных нежелательных явлений. Из 102 пациентов исследуемой когорты ИОНЯ на фоне иммунотерапии ИКТИО развились у 38 (37,3%), при этом у 7 (18,4%) больных отмечены поражения двух органов или систем органов. Как видно из данных табл. 2, среди эндокринных ИОНЯ преобладали таковые со стороны щитовидной железы, а среди неэндокринных – со стороны кожи, при этом доли пациентов в каждой подгруппе были равными (по 13 случаев). Кожные проявления регистрировали на основании жалоб пациентов и визуального осмотра, в то время как тиреоидные патологии определяли посредством целенаправленного мониторинга уровней ТТГ и тиреоидных гормонов.

Таблица 3. Лабораторные показатели в зависимости от развития любых иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов (n = 102)

Параметр	Есть любое ИОНЯ		Нет ИОНЯ		p
	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Демографические характеристики					
Пол, мужской / женский	38	16 / 22 (42 / 58)	64	34 / 30 (53 / 47)	0,331*
Возраст, лет	38	61 [52; 67]	64	59 [51; 68]	0,613**
Лабораторные показатели					
ТТГ, мМЕ/л	38	1,022 [0,707; 1,624]	64	1,078 [0,747; 1,555]	0,920**
св. Т4, пмоль/л	38	12,45 [11,70; 13,39]	64	12,55 [11,80; 13,51]	0,677**
св. Т3, пмоль/л	38	4,28 [3,99; 4,57]	64	4,39 [3,64; 4,72]	0,861**
АТ-рТТГ, МЕ/мл	10	0,8 [0,8; 0,971]	4	0,8 [0,8; 0,8]	0,304**
АТ-ТПО, МЕ/мл	29	2,4 [0,6; 53,6]	32	0,85 [0,49; 2,19]	0,021**
АТ-ТГ, МЕ/мл	29	14,42 [10,22; 41,13]	32	11,36 [10,00; 15,10]	0,024**
АКТГ, пг/мл	37	18,81 [11,85; 29,68]	64	18,90 [13,88; 29,49]	0,766**
Кортизол, нмоль/л	38	288,05 [214,4; 406,5]	64	370,2 [251,2; 485,8]	0,126**
Глюкоза, ммоль/л	38	5,49 [5,09; 6,70]	62	5,1 [4,8; 5,7]	0,012**
общ. Са, ммоль/л	37	2,3 [2,27; 2,37]	62	2,31 [2,25; 2,42]	0,798**
Na, ммоль/л	27	139 [137; 142]	46	139,9 [137,0; 141,0]	0,825**
K, ммоль/л	27	4,1 [3,9; 4,5]	45	4,2 [4,1; 4,5]	0,233**
Cl, ммоль/л	27	104,0 [101,0; 106,0]	46	104,9 [102,0; 106,0]	0,637**
Эндокринологический анамнез до начала иммунотерапии ИКТИО					
Наличие любого эндокринного заболевания	38	14 (37)	64	34 (53)	0,151*
Наличие терапии эндокринных заболеваний	36	5 (14)	64	10 (16)	1,000*

Cl – хлор, K – калий, Me [Q₁; Q₃] – медиана и квартили, N – число пациентов в группе, n (%) – абсолютное число наблюдений и их доля от общего числа пациентов в группе, Na – натрий, АКТГ – адренокортикотропный гормон, АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления, ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа, общ. Са – общий кальций, св. Т3 – свободный трийодтиронин, св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон

* Точный критерий Фишера

** U-тест

Поправка Бонферрони P₀ = 0,05 / 17 = 0,003



Таблица 4. Лабораторные показатели в зависимости от развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов (n = 102)

Параметр	Есть тиреоидное ИОНЯ		Нет тиреоидного ИОНЯ		p
	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Демографические характеристики					
Пол, мужской / женский	13	7 / 6 (54 / 46)	89	43 / 46 (48 / 52)	0,773*
Возраст, лет	13	58 [48; 65]	89	59 [52; 68]	0,684**
Лабораторные показатели					
ТТГ, мМЕ/л	13	1,022 [0,861; 1,606]	89	1,053 [0,745; 1,606]	0,992**
св. Т4, пмоль/л	13	12,73 [12,27; 13,03]	89	12,46 [11,76; 13,41]	0,781**
св. Т3, пмоль/л	13	4,13 [3,96; 4,54]	89	4,37 [3,90; 4,62]	0,551**
АТ-рТТГ, МЕ/мл	7	0,8 [0,8; 0,971]	7	0,8 [0,8; 0,8]	0,456**
АТ-ТПО, МЕ/мл	12	63,45 [4,56; 192,72]	49	0,85 [0,49; 2,76]	< 0,001**
АТ-ТГ, МЕ/мл	12	40,55 [22,69; 197,65]	49	11,54 [10,00; 14,48]	< 0,001**
АКТГ, пг/мл	13	18,81 [10,15; 24,35]	88	18,89 [13,62; 29,89]	0,564**
Кортизол, нмоль/л	13	309,4 [129; 406,5]	89	352,9 [261,2; 481,7]	0,278**
Глюкоза, ммоль/л	13	5,84 [5,12; 6,64]	87	5,15 [4,85; 6,25]	0,076**
общ. Са, ммоль/л	13	2,29 [2,27; 2,39]	86	2,31 [2,25; 2,40]	0,641**
Na, ммоль/л	10	139,0 [137,0; 142,0]	63	139,8 [137,0; 141,0]	0,831**
K, ммоль/л	10	4,1 [3,9; 4,4]	62	4,2 [4,0; 4,5]	0,298**
Cl, ммоль/л	10	104,5 [102,0; 106,0]	63	104,7 [101,0; 106,0]	0,868**
Эндокринологический анамнез до начала иммунотерапии ИКТИО					
Наличие любого эндокринного заболевания	13	5 (38)	89	43 (48)	0,564*
Наличие терапии эндокринных заболеваний	13	0 (0)	87	15 (17)	0,207*

Cl – хлор, K – калий, Me [Q₁; Q₃] – медиана и квартили, N – число пациентов в группе, n (%) – абсолютное число наблюдений и их доля от общего числа пациентов в группе, Na – натрий, АКТГ – адренорекотропный гормон, АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления, ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа, общ. Са – общий кальций, св. Т3 – свободный трийодтиронин, св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон

* Точный критерий Фишера

** U-тест

Поправка Бонферрони P₀ = 0,05 / 17 = 0,003

Таблица 5. Характеристики ROC-кривых и пороговые уровни антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину для прогнозирования развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов (n = 102)

Признак	AUC, 95% ДИ	Отрезная точка	ДЧ, 95% ДИ	ДС, 95% ДИ	ПЦПР, 95% ДИ	ПЦОР, 95% ДИ
АТ-ТПО	0,828 [0,678–0,979]	≥ 7,54 МЕ/мл	75% [48–92]	92% [85–96]	69% [44–85]	94% [87–98]
АТ-ТГ	0,875 [0,742–1,000]	≥ 16,45 МЕ/мл	92% [64–100]	84% [77–86]	58% [40–63]	98% [90–100]

AUC (area under curve) – площадь под ROC-кривой, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ДИ – доверительный интервал, ДС – диагностическая специфичность, ДЧ – диагностическая чувствительность, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

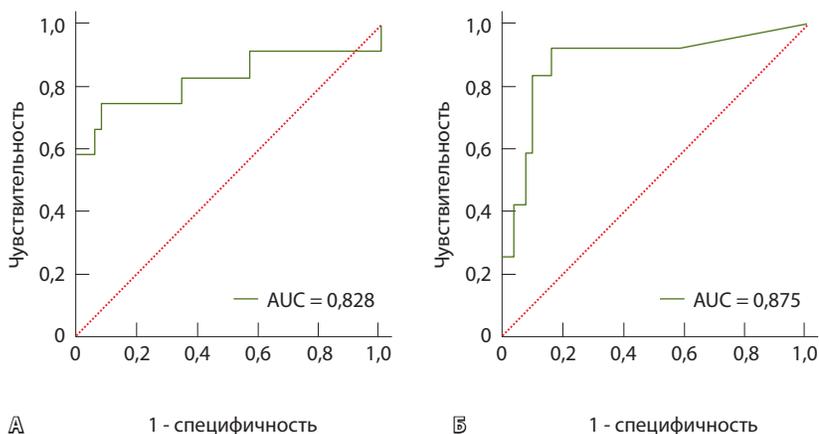


Рис. 5. ROC-анализ уровней антител к тиреопероксидазе (А) и антител к тиреоглобулину (Б) для прогнозирования развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов (n = 102)

При сравнительном анализе групп пациентов с развившимися любыми ИОНЯ и без таковых выявлена тенденция в различиях по уровням АТ-ТПО, АТ-ТГ и глюкозы (табл. 3). Последующий анализ с разделением на подгруппы пациентов с развившимися тиреоидными ИОНЯ и без таковых показал статистически значимые различия в уровнях АТ-ТПО и АТ-ТГ до первого введения ИКТИО у пациентов, у которых впоследствии развились ИОНЯ со стороны щитовидной железы, по сравнению с теми, у кого данные ИОНЯ не зарегистрированы ($p < 0,001$) (табл. 4). Для определения пороговых значений уровней АТ-ТПО и АТ-ТГ и оценки их диагностической эффективности выполнен ROC-анализ (рис. 5, табл. 5) и оценена диагностическая эффективность совокупности данных параметров (матрица классификации приведена в табл. 6). Операционные характеристики: ДЧ – 75% [95%

Таблица 6. Матрица классификации: наличие / отсутствие сочетания факторов: антитела к тиреопероксидазе $\geq 7,54$ МЕ/мл и антитела к тиреоглобулину $\geq 16,45$ МЕ/мл – в группах в зависимости от развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений

АТ-ТПО $\geq 7,54$ МЕ/мл, АТ-ТГ $\geq 16,45$ МЕ/мл	Есть любое ИОНЯ	Нет ИОНЯ
Есть сочетание факторов	9	2
Нет сочетания факторов	3	47

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ИОНЯ – иммуноопосредованное нежелательное явление

доверительный интервал (ДИ) 49–88], ДС – 96% [95% ДИ 90–99], ПЦПР – 82% [95% ДИ 53–96], ПЦОР – 94% [95% ДИ 88–97]. Соответственно, вероятность развития тиреоидных ИОНЯ при сочетании АТ-ТПО $\geq 7,54$ МЕ/мл и АТ-ТГ $\geq 16,45$ МЕ/мл составляет от 53 до 96%, а вероятность отсутствия развития тиреоидных ИОНЯ при других сочетаниях данных показателей варьирует от 88 до 97%.

Учитывая равнозначное преобладание наряду с тиреоидными ИОНЯ побочных эффектов иммунотерапии со стороны кожи, провели сравнительный анализ лабораторных показателей в данных группах, однако значимых различий не обнаружено (табл. 7).

Обсуждение

Активное применение препаратов из группы ИКТИО для лечения злокачественных солидных новообразований в различных режимах (моно-, сочетанной или комбинированной терапии) приводит к увеличению специфической токсичности – развитию ИОНЯ. Эта токсичность может затрагивать любые органы и/или системы органов. В среднем манифестация ИОНЯ происходит на 40-й день после первого введения ИКТИО, медианное время начала эндокринных ИОНЯ составляет 14,5 недели [10].

Среди эндокринных ИОНЯ наиболее часто регистрируют тиреопатии (в первую очередь деструктивный тиреоидит) и гипофизиты, редко – сахарный диабет, первичную надпочечниковую недостаточность, гипопаратиреоз и гипогонадизм. Согласно недавнему метаанализу, включившему 69 рандомизированных клинических исследований с совокупным числом участников 42 886, частота гипотиреоза при монокиммуноterapiи с использованием ИКТИО варьировала от 6,23 до 9,17% ($p < 0,0001$) [11]. В нашей когорте онкологических больных (n = 102) частота развития тиреоидных ИОНЯ была несколько выше – 12,7%. Таким образом, отчасти можно прогнозировать, что у каждого 10–15-го онкологического пациента, получающего иммунотерапию ИКТИО в монорежиме, разовьется тиреоидная дисфункция как наиболее частое эндокринное ИОНЯ. Данное обстоятельство определяет необходимость поиска предикторов высокого риска развития тиреоидных ИОНЯ.

Авторы практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по профилактике и лечению осложнений, связанных с противоопухолевой лекарственной терапией, настоятельно советуют проводить оценку уровня ТТГ перед началом иммунотерапии [12].



При отклонениях необходимо определить уровень св. Т4 и АТ-рТТГ, а также провести ультразвуковое исследование щитовидной железы [12]. Данный алгоритм обследования предлагается для оценки тиреоидного статуса и подбора лечения до начала иммунотерапии. Отечественных клинических рекомендаций, отражающих спектр необходимых исследований состояния онкологического пациента перед первым курсом иммунотерапии ИКТИО и нацеленных на выявление групп лиц высокого риска тиреоидных ИОНЯ, на сегодняшний день нет. Именно поэтому наше исследование исходных лабораторных показателей было направлено на выявление потенциальных кандидатов – предикторов индукции тиреоидных ИОНЯ. Высокую прогностическую способность показали только два маркера: уровень АТ-ТПО $\geq 7,54$ МЕ/мл (ДЧ – 75%, ДС – 92%) и уровень АТ-ТГ $\geq 16,45$ МЕ/мл (ДЧ – 92%, ДС – 84%) до проведения первого курса иммунотерапии

ИКТИО. Полученные результаты отражают вероятный весомый вклад «носительства» антител к щитовидной железе в риск развития тиреоидных ИОНЯ при использовании ИКТИО. Этот вывод находит свое подтверждение в работах других исследователей.

В проспективном исследовании Т. Kobayashi и соавт. оценивали частоту развития деструктивного тиреоидита у 66 пациентов с метастатическими опухолями, проходивших лечение ниволумабом. Оказалось, что кумулятивная частота деструктивного тиреоидита была значительно выше у пациентов с повышенным уровнем антител к щитовидной железе до проведения первого курса иммунотерапии ($p < 0,001$) [13]. С. Cai и соавт. провели ретроспективный анализ данных 126 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших иммунотерапию анти-PD-1 или анти-PD-L1-моноклональными антителами.

Таблица 7. Лабораторные показатели пациентов в зависимости от развития кожных иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов ($n = 102$)

Параметр	Есть кожное ИОНЯ		Нет кожного ИОНЯ		p
	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Демографические характеристики					
Пол, мужской / женский	13	2 / 11 (15 / 85)	89	48/41 (54 / 46)	0,015*
Возраст, лет	13	61 [59; 67]	89	59 [51; 68]	0,335**
Лабораторные показатели					
ТТГ, мМЕ/л	13	1,026 [0,574; 1,976]	89	1,053 [0,749; 1,503]	0,786**
св. Т4, пмоль/л	13	12,20 [11,96; 12,80]	89	12,58 [11,76; 13,41]	0,699**
св. Т3, пмоль/л	13	4,25 [4,04; 4,44]	89	4,39 [3,84; 4,60]	0,880**
АТ-рТТГ, МЕ/мл	2	0,923; 1,06	12	0,8 [0,8; 0,8]	0,121**
АТ-ТПО, МЕ/мл	12	1,29 [0,56; 4,58]	49	1,21 [0,50; 4,13]	0,935**
АТ-ТГ, МЕ/мл	12	11,60 [10,00; 18,29]	49	12,70 [10,00; 18,74]	0,670**
АКТГ, пг/мл	13	13,81 [11,50; 27,46]	88	19,23 [13,88; 29,89]	0,280**
Кортизол, нмоль/л	13	283,2 [272,7; 439,4]	89	361,7 [218,9; 481,7]	0,710**
Глюкоза, ммоль/л	13	5,49 [5,11; 6,36]	87	5,15 [4,90; 6,37]	0,282**
общ. Са, ммоль/л	12	2,29 [2,25; 2,39]	87	2,31 [2,25; 2,39]	0,719**
Na, ммоль/л	8	139,5 [137,0; 141,0]	65	139,0 [137,0; 141,0]	1,000**
K, ммоль/л	8	4,5 [3,6; 4,6]	64	4,2 [4,0; 4,5]	0,513**
Cl, ммоль/л	8	104,5 [101,0; 106,2]	65	104,7 [102,0; 106,0]	0,986**
Эндокринологический анамнез до начала иммунотерапии ИКТИО					
Наличие любого эндокринного заболевания	13	5 (38)	89	43 (48)	0,564*
Наличие терапии эндокринных заболеваний	12	2 (17)	88	13 (15)	1,000*

Cl – хлор, K – калий, Me [Q₁; Q₃] – медиана и квартили, N – число пациентов в группе, n (%) – абсолютное число наблюдений и их доля от общего числа пациентов в группе, Na – натрий, АКТГ – адренокортикотропный гормон, АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления, ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа, общ. Са – общий кальций, св. Т3 – свободный трийодтиронин, св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон

* Точный критерий Фишера

** U-тест

Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05 / 17 = 0,003$



Повышенный уровень АТ-ТПО и наличие диффузных изменений при ультразвуковом исследовании щитовидной железы были потенциальными биомаркерами прогнозирования развития тиреоидита ($p < 0,01$). Уровни АТ-ТГ, сывороточного интерлейкина-6, общая и безрецидивная выживаемость пациентов с тиреоидитом не имели значимых различий по сравнению с таковыми у пациентов в эутиреоидном состоянии [14]. В работе S. Kimbara и соавт. выявлена связь между уровнями ТТГ и АТ-ТГ и развитием тиреоидных ИОНЯ среди 168 пациентов, получавших иммунотерапию ниволумабом (отношение шансов 7,36 [95% ДИ 1,66–32,7] для ТТГ и 26,5 [95% ДИ 8,18–85,8] для АТ-ТГ), тем не менее взаимосвязь между тиреопатиями и повышенным исходным уровнем АТ-ТПО не установлена [15].

Вместе с тем в ряде исследований обнаружено влияние и АТ-ТПО, и АТ-ТГ на дальнейшее развитие тиреоидных ИОНЯ. J.H. Yoon и соавт. провели ретроспективный анализ данных 325 пациентов с гипотиреозом, развившимся на фоне проводимой иммунотерапии анти-PD-1- или анти-PD-L1-моноклональными антителами, и отметили у таких пациентов значительно более высокие исходные уровни ТТГ, а также продолжительность иммунотерапии по сравнению с пациентами без дисфункции щитовидной железы ($p < 0,001$) [16]. При этом тиреоидные изменения оказались необратимыми и характеризовались положительными уровнями АТ-ТПО на начальном этапе и АТ-ТГ в процессе терапии ($p = 0,015$ и $p = 0,005$ соответственно) [16]. Наличие взаимосвязи исходного более высокого уровня ТТГ и тиреоидных ИОНЯ установлено в ретроспективном исследовании L. Brill и соавт., в котором тиреопатии развились у 22 из 68 пациентов [17]. Анализ показал критическую точку для исходного уровня ТТГ, равную 1,72 мМЕ/л ($p = 0,0029$), при этом ни у одного из пациентов с начальным значением ТТГ ниже этой отметки не диагностирована дисфункция щитовидной железы во время иммунотерапии [17].

Влияние антител к щитовидной железе не только на развитие самих тиреоидных ИОНЯ, но и на их тяжесть подтвердили в своей недавней работе M.M. González и соавт. [18]. У пациентов с отрицательными исходными уровнями АТ-ТПО и АТ-ТГ наблюдался гипотиреоз легкой степени (G1) по шкале токсичности СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие терминологические критерии для нежелательных явлений), тогда как у пациентов с высокими уровнями антител к щитовидной железе развивался гипотиреоз средней степени тяжести (G2) [18].

Интересной представляется прогностическая модель оценки риска развития тиреоидных ИОНЯ, предложенная Q. Wang и соавт. на основе данных 586 пациентов, получавших иммунотерапию анти-PD-1- или анти-PD-L1-моноклональными антителами. Номограмма включает в себя уровни ТТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ и количество тромбоцитов. Модель показала высокую производительность: площадь под ROC-кривой (англ. area under curve – AUC) составила 0,863 [95% ДИ 0,817–0,909] в обучающей когорте и 0,885 [95% ДИ 0,827–0,944] в валидационной группе [19]. Этот инструмент может быть полезен лечащим врачам для выявления пациентов с высоким риском развития тиреоидных ИОНЯ, внедрения индивидуализированных протоколов мониторинга с целью раннего обнаружения и лечения данного состояния.

Тиреоидные ИОНЯ обычно имеют 1–2-ю степень тяжести по классификации СТСАЕ, однако в редких случаях во время ИКТИО могут развиваться жизнеугрожающие состояния, такие как тиреотоксический криз или «тиреоидный шторм». V. Ramburuth и соавт. описали клинический случай пациента с метастатической меланомой, у которого одновременно развились тиреотоксический криз и сахарный диабет 1-го типа после двух курсов сочетанной иммунотерапии анти-CTLA-4- (ипилимумаб) и анти-PD-1-моноклональными антителами (ниволумаб) [20]. У пациента наблюдались лихорадка (38,5 °C), тахикардия (140 ударов в минуту), утомляемость, выраженная потливость и мерцательная аритмия по данным электрокардиографии, что по шкале Берча – Вартофски (англ. Burch – Wartofsky Point Scale – BWPS) соответствовало 55 баллам, указывая на высокую вероятность тиреотоксического криза. По результатам лабораторного исследования: ТТГ – 0,06 мЕд/л (референсный интервал (РИ) 0,3–4,2), св. Т4 > 100 пмоль/л (РИ 12–22), св. Т3 – 26,1 пмоль/л (РИ 3,1–6,8), АТ-рТТГ – 1,6 МЕ/л (РИ < 2,9), АТ-ТПО – 14 МЕ/мл (РИ < 34), гликемия – 23,0 ммоль/л (РИ 4,0–5,4), С-реактивный белок – 77 мг/дл (РИ < 5), С-пептид – 0,22 нмоль/л (РИ 0,37–1,47), антитела к глутаматдекарбоксилазе – 148,8 МЕ/мл (РИ < 10,0), антитела к островковым клеткам – отрицательно. Скрининг на другие эндокринопатии отклонений не выявил. После 7 дней терапии (карбимазол, бисопролол, эдоксабан и инсулинотерапия) состояние пациента стабилизировалось. Контрольное обследование через 6 недель показало улучшение: ТТГ – 0,02 мЕд/л, св. Т4 – 40,9 пмоль/л, св. Т3 – 5,3 пмоль/л. Учитывая положительную динамику и прогностическое преимущество продолжения противоопухолевой терапии ИКТИО, лечащий врач-онколог принял



решение о возобновлении третьего курса иммунотерапии по прежней схеме [20].

Результаты нашего исследования подчеркивают клиническую значимость оценки исходных уровней АТ-ТПО и АТ-ТГ перед началом противоопухолевого лечения с использованием ИКТИО для прогнозирования риска развития тиреоидных ИОНЯ. С целью дальнейшей валидации полученных пилотных данных представляется целесообразным проведение многоцентрового исследования с биобанкированием биоматериала при соблюдении всех стандартизированных методик и последующим выполнением биохимических, гормональных и серологических исследований в автоматизированной референсной лаборатории.

Ограничения исследования

В нашем исследовании выборка была довольно гетерогенной: пациенты различались по виду злокачественного солидного новообразования и стадии заболевания, получаемому препарату ИКТИО (из подгруппы анти-PD-1- или анти-PD-L1-моноклональных антител) и линии иммунотерапии. Оценка стартовых структурных и/или функциональных патологий эндокринных органов, а также определение развивающихся ИОНЯ осуществляли прежде всего на основании данных, зафиксированных в историях болезни, амбулаторных картах, при дистанционном общении и личном контакте. При этом для оценки эндокринных ИОНЯ дополнительно изучали исследуемые лабораторные показатели (гормональные, биохимические и серологические), что могло привести к смещению структуры выявляемых ИОНЯ. Кроме того, в нашем исследовании ИОНЯ развивались в разные временные периоды (почти до 3 лет с момента проведения первого курса противоопухолевой

иммунотерапии ИКТИО). Все перечисленные факторы могли повлиять на оценку взаимосвязи между исследуемыми параметрами и фиксируемым исходом клинического исследования. Формирование более многочисленной выборки пациентов с возможностью ранжирования по различным подгруппам было бы желательным для более детального изучения спектра ИОНЯ и кандидатов – предикторов их развития.

Заключение

В связи с высокой частотой (до 70%) ИОНЯ у онкологических пациентов, получающих иммунотерапию ИКТИО [21], активно проводятся исследования, посвященные изучению механизмов развития лекарственной токсичности. Это особенно актуально в контексте жизнеугрожающих нежелательных явлений, таких как надпочечниковая недостаточность, фульминантный сахарный диабет, миокардит, пневмонит, нефрит, гепатит и другие, учитывая коморбидность состояния пациентов, получающих ИКТИО.

Мы провели исследование, направленное на поиск доступных в рутинной клинической практике маркеров тиреоидных ИОНЯ на фоне иммунотерапии ИКТИО у онкологических пациентов. В результате показана высокая прогностическая ценность повышенных уровней АТ-ТПО и АТ-ТГ до первого введения ИКТИО как предикторов развития тиреоидных ИОНЯ. Дальнейшие исследования необходимы для поиска более надежных маркеров, с помощью которых можно будет идентифицировать уязвимые группы лиц и улучшить мониторинг их состояния, а также предотвратить развитие токсических проявлений до степени тяжести, когда неизбежна отмена или приостановка проведения иммунотерапии ИКТИО. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-899).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.А. Глибка, ответственный исполнитель исследования – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка клинического материала, составление базы данных, статистический анализ, анализ и интерпретация полученных результатов, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; Н.В. Мазурина – концепция и дизайн

исследования, концепция и дизайн статьи, редактирование текста рукописи; К.А. Саранцева, Г.Ю. Харкевич, М.В. Волконский – ресурсное обеспечение исследования, редактирование текста рукописи; А.Р. Елфимова – статистический анализ, редактирование текста рукописи; Е.А. Трошина, руководитель исследования – утверждение окончательной версии статьи для публикации. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность всем причастным к реализации данной научно-исследовательской работы (врачам, медицинским сестрам и сотрудникам лаборатории), а также каждому пациенту, принявшему участие в исследовании.



Список литературы / References

1. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: Clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:223–249. doi: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741.
2. Paderi A, Fancelli S, Caliman E, Pillozzi S, Gambale E, Mela MM, Doni L, Mazzoni F, Antonuzzo L. Safety of immune checkpoint inhibitors in elderly patients: An observational study. *Curr Oncol.* 2021;28(5):3259–3267. doi: 10.3390/curroncol28050283.
3. Traynor K. Ipilimumab approved for metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(9):768. doi: 10.2146/news110025.
4. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: An anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):6958–6962. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1595.
5. Ertl C, Ruf T, Mentzer D, Kong M, Kramer R, Bergwelt-Baildon MV, Subklewe M, Tomsitz D, Ascierto PA, Dummer R, Gogas H, Lebbé C, Long GV, McArthur G, Neilan TG, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, Zimmer L, Eigentler T, Grabbe S, Forschner A, Kähler KC, Milani V, Pföhler C, Hassel J, Gutzmer R, Loquai C, Routy B, Furness AJS, Blank C, Wolchok JD, French LE, Hauschild A, Heinzerling L. The side effect registry immuno-oncology (SERIO) – A tool for systematic analysis of immunotherapy-induced side effects. *Eur J Cancer.* 2024;199:113505. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113505.
6. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217–1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
7. Zhao J, Liu G, Yang X, Zhang C, Han B, Jiang M. Research hot spots and trends in endocrine-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors: A bibliometric analysis and visualization research. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1253832. doi: 10.3389/fendo.2024.1253832.
8. Karaviti D, Kani ER, Karaviti E, Gerontiti E, Michalopoulou O, Stefanaki K, Kazakou P, Vasileiou V, Psaltopoulou T, Paschou SA. Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors. *Endocrine.* 2024;85(1):67–79. doi: 10.1007/s12020-024-03718-2.
9. Глибка АА, Мазурина НВ, Трошина ЕА, Саранцева КА, Харкевич ГЮ, Волконский МВ, Елфинова АР. Индекс массы тела как возможный предиктор развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Ожирение и метаболизм. 2024;21(1):42–57. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13044>.
10. Глибка АА, Мазурина НВ, Трошина ЕА, Саранцева КА, Харкевич ГЮ, Волконский МВ, Елфинова АР. [Body mass index as a possible predictor of the development of endocrine immune-mediated adverse events during immune checkpoint inhibitors therapy]. *Obesity and metabolism.* 2024;21(1):42–57. Russian. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13044>.
10. Chitnis SD, Mortazavi A. Clinical guideline highlights for the hospitalist: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. *J Hosp Med.* 2023;18(11):1013–1016. doi: 10.1002/jhm.13097.
11. Vardarli I, Tan S, Brandenburg T, Weidemann F, Görges R, Herrmann K, Führer D. Risk and incidence of endocrine immune-related adverse effects under checkpoint inhibitor mono- or combination therapy in solid tumors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(4):1132–1144. doi: 10.1210/clinem/dgad670.
12. Проценко СА, Баллюзек МФ, Васильев ДА, Жукова НВ, Новик АВ, Носов ДА, Петенко НН, Семенова АИ, Харкевич ГЮ, Юдин ДИ. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. 2023;13(3s2):213–252. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-213-252. Protsenko SA, Balluzek MF, Vasiliev DA, Zhukova NV, Novik AV, Nosov DA, Petenko NN, Semenova AI, Kharkevich GYu, Yudin DI. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. *Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO #3s2.* 2023;13(3s2):213–252. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-213-252.
13. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Tsunekawa T, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Morishita Y, Goto M, Suga H, Banno R, Yokota K, Hase T, Morise M, Hashimoto N, Ando M, Kiyoi H, Gotoh M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H. Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: A prospective study. *J Endocr Soc.* 2018;2(3):241–251. doi: 10.1210/js.2017-00432.
14. Cai C, Zhou S, Qu J, Zhou J. Immune-related thyroid dysfunction in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2024;16(1):253–263. doi: 10.21037/jtd-23-1092.
15. Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Ohashi K, Kuchiba A, Arima H, Yamazaki N, Kitano S, Yamamoto N, Ohe Y. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci.* 2018;109(11):3583–3590. doi: 10.1111/cas.13800.
16. Yoon JH, Hong AR, Kim HK, Kang HC. Characteristics of immune-related thyroid adverse events in patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(2):413–423. doi: 10.3803/EnM.2020.906.
17. Brilli L, Danielli R, Campanile M, Secchi C, Ciucoli C, Calabrò L, Pilli T, Cartocci A, Pacini F, Di Giacomo AM, Castagna MG. Baseline serum TSH levels predict the absence of thyroid dysfunction in cancer patients treated with immunotherapy. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(8):1719–1726. doi: 10.1007/s40618-020-01480-6.
18. González MM, Sanz-Pastor AG, Gómez RÁ, Torrecilla NB, Moreno DM, Fernández LG, Rivas AM, Guerra AL, Álvarez R, Arranz JÁ, Rodas IM, Escudero V, Sanjurjo M, Vallejo JM, Martín M, Albarrán OG. Endocrine adverse events related to immune checkpoint inhibitor treatment: Relationship between antibodies and severity of thyroid dysfunction. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2024;24(14):1628–1639. doi: 10.2174/0118715303280679240206100137.
19. Wang Q, Wu T, Zhao R, Li Y, Chen X, Shen S, Zhang X. Development and validation of a prediction model for thyroid dysfunction in patients during immunotherapy. *Endocr Pract.* 2024;30(10):943–950. doi: 10.1016/j.eprac.2024.07.006.
20. Ramburuth V, Rajkanna J. Thyroid storm and type 1 diabetes mellitus induced by combined ipilimumab and nivolumab immunotherapy: A case report. *Cureus.* 2023;15(10):e46985. doi: 10.7759/cureus.46985.
21. Fujii T, Colen RR, Bilen MA, Hess KR, Hajjar J, Suarez-Almazor ME, Alshawa A, Hong DS, Tsimberidou A, Janku F, Gong J, Stephen B, Subbiah V, Piha-Paul SA, Fu S, Sharma P, Mendoza T, Patel A, Thirumurthi S, Sheshadri A, Meric-Bernstam F, Naing A. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: The MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs.* 2018;36(4):638–646. doi: 10.1007/s10637-017-0534-0.



Serologic predictors of thyroid immune-related adverse events during immune checkpoint inhibitors therapy: a retrospective cohort study

A.A. Glibka¹ • N.V. Mazurina¹ • K.A. Sarantseva^{2,3} • G.Yu. Kharkevich² • M.V. Volkonsky⁴ • A.R. Elfimova¹ • E.A. Troshina¹

Rationale: Immune-related adverse events (irAEs) are a specific type of drug toxicity that can occur in cancer patients undergoing immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs). Endocrine irAEs rank the 3rd after the skin and gastrointestinal ones. Clinical course of endocrine irAEs usually results in irreversible damage of the glands function. Prevailing thyroid disorders among endocrine irAEs, their reactivity compared to that of autoimmune thyroiditis, the risk of potential temporary or complete withdrawal of the immunotherapy would make it necessary to search for markers able to identify the most susceptible patient groups.

Aim: To evaluate an association between baseline laboratory parameters (hormonal, biochemical, and serological) in patients with malignant solid neoplasms before the first course of anti-tumor immunotherapy with ICIs in monotherapy and the subsequent development of thyroid irAEs.

Methods: In this retrospective cohort we analyzed medical files from 102 adult patients (50 (49%) men, median age 60 years) with confirmed solid malignant tumors who were treated in two specialized in-patient departments from January 2020 to February 2022. Their baseline blood samples for subsequent evaluation of thyroid function, carbohydrate and calcium metabolism, as well as to exclude adrenal insufficiency were taken before the initiation of the first course of specific immunotherapy with ICIs. Thereafter, the patients were monitored for any registered irAE for up to 34 months from the beginning of the antitumor immunotherapy with ICIs.

Results: Thyroid irAEs were registered in 13/102 (12.7%) patients. Only two markers were significantly associated with the development of thyroid

disorders under immunotherapy with ICIs: baseline levels of anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) ≥ 7.54 IU/mL (reference range (RR) 0–5.6) and anti-thyroglobulin antibodies (TgAb) ≥ 16.45 IU/mL (RR 0–115) ($p < 0.001$). For TPOAb ≥ 7.54 IU/mL and TgAb ≥ 16.45 IU/mL, the areas under the ROC curve (AUC) were 0.828 [95% confidence interval (CI) 0.678–0.979] and 0.875 [95% CI 0.742–1.000], diagnostic sensitivity was 75% [95% CI 48–92] and 92% [95% CI 64–100], diagnostic specificity 92% [95% CI 85–96] and 84% [95% CI 77–86], prognostic values of the positive result 69% [95% CI 44–85] and 58% [95% CI 40–63], and prognostic values of the negative results 94% [95% CI 87–98] and 98% [95% CI 90–100], respectively.

Conclusion: Baseline levels of TPOAb and TgAb may serve as markers for the risk of thyroid irAEs in cancer patients with solid malignancies who are planned to receive anti-tumor immunotherapy with ICIs.

Key words: immune checkpoint inhibitors, endocrine immune-related adverse events, destructive thyroiditis, thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin antibodies

For citation: Glibka AA, Mazurina NV, Sarantseva KA, Kharkevich GYu, Volkonsky MV, Elfimova AR, Troshina EA. Serologic predictors of thyroid immune-related adverse events during immune checkpoint inhibitors therapy: a retrospective cohort study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(7):385–397. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-036.

Received 21 August 2024; revised 17 October 2024; accepted 25 November 2024; published online 18 December 2024

Funding

The study was performed with the grant support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-899).

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

A.A. Glibka, responsible investigator, the study concept and design, clinical data collection and management, database management, statistical analysis, analysis and interpretation of the results, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; N.V. Mazurina, the study concept and design, the paper concept and design, text editing; K.A. Sarantseva, G.Yu. Kharkevich, M.V. Volkonsky, the study resources provision, text editing; A.R. Elfimova, statistical analysis, text editing; E.A. Troshina, principal investigator, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge all who was involved in this research project, including doctors, nurses and laboratory personnel, as well as to each patient participating in the study.

Anastasiya A. Glibka – MD, Endocrinologist¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>
✉ Ul. Dmitriya Ulyanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation.
E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Natalia V. Mazurina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>. E-mail: natalyamazurina@mail.ru

Ksenia A. Sarantseva – MD, PhD, Research Fellow, Oncology Department of Drug Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 3, Oncologist²; Associate Professor, Chair of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>. E-mail: sarantsevaka@gmail.com

Galina Yu. Kharkevich – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Skin Tumors, Oncologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>. E-mail: gkharkevich@mail.ru

Mikhail V. Volkonsky – MD, Head of the Day Hospital for Antitumor Drug Therapy, Oncologist⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>. E-mail: mux19@yandex.ru

Alina R. Elfimova – MD, Chief Analyst, Statistician¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6935-3187>. E-mail: 9803005@mail.ru

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Deputy Director, Endocrinologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>. E-mail: troshina@inbox.ru

¹National Medical Research Center of Endocrinology; ul. Dmitriya Ulyanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation

⁴Moscow Municipal Oncological Hospital No. 62, outpatient Oncology Care Center; Staropetrovsky pr-d 6, Moscow, 125130, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Спектральная компьютерная томография в диагностике посттравматического мастоидита, осложненного абсцессом Бецоляда и флегмоной шеи: клиническое наблюдение

Степанова Е.А.¹ • Егоров В.И.¹ • Беляева А.П.¹ • Герасименко М.В.¹

Степанова Елена Александровна – д-р мед. наук, руководитель отдела лучевой диагностики, зав. кафедрой лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.

E-mail: stepanovamoniki@gmail.com

Егоров Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения оториноларингологии, зав. кафедрой оториноларингологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>. E-mail: evi.lor-78@mail.ru

Беляева Анна Павловна – мл. науч. сотр. отделения оториноларингологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0615-5572>. E-mail: belyaeva0996@yandex.ru

Герасименко Мария Владимировна – ординатор кафедры оториноларингологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4241-3220>. E-mail: marivy99@inbox.ru

Абсцесс Бецоляда – редкое интратемпоральное осложнение мастоидита в виде глубокого шейного абсцесса, при котором инфекция распространяется из сосцевидного отростка между ним и прикреплением грудино-ключично-сосцевидной мышцы. В литературе описано менее 100 случаев абсцесса Бецоляда. Методом первичной и уточняющей диагностики признана компьютерная томография (КТ) височной кости и шеи. Среди наиболее часто встречаемых лучевых признаков выделяют деструктивные изменения сосцевидного отростка височной кости (53–67% случаев) и абсцесс в мягких тканях шеи (60% случаев). Наличие субстрата в сосцевидном отростке без визуализации литических изменений зафиксировано в единичных наблюдениях.

В статье представлено редкое клиническое наблюдение первичного мастоидита посттравматического генеза, осложненного абсцессом Бецоляда и флегмоной шеи. Пациент С. 39 лет поступил с жалобами на выделения из правого уха, снижение слуха на него, болезненность в заушной области справа, покраснение и припухлость по боковой поверхности шеи, повышение температуры тела до 38,3 °С. За неделю до госпитализации получил удар в область правого уха. При анализе КТ височных костей деструкции сосцевидного отростка не установлено, на КТ шеи с контрастированием в обычном режиме данных, подтверждающих наличие жидкостных образований на фоне утолщенных и уплотненных тканей шеи, достоверно не выявлено, при оценке спектральных данных в моноэнергетических

изображениях 40 кеВ определены жидкостные отграниченные образования, представляющие собой скопления гноя. Пациенту выполнена антротомостомия справа, вскрытие и дренирование флегмоны шеи. В послеоперационном периоде регистрировали улучшение состояния с уменьшением клинических проявлений и снижением воспалительных маркеров в крови. Пациент выписан домой на 10-е сутки под наблюдение лор-врача.

Представленное клиническое наблюдение редко встречающейся атипичной формы мастоидита у взрослого пациента показывает важную роль КТ в диагностике и оценке зоны изменений для определения тактики хирургического лечения. Использование возможностей спектральной КТ позволило визуализировать абсцессы шеи перед планированием оперативного лечения и подтвердить клинически предполагаемый диагноз.

Ключевые слова: мастоидит, глубокий шейный абсцесс, спектральная компьютерная томография

Для цитирования: Степанова ЕА, Егоров ВИ, Беляева АП, Герасименко МВ. Спектральная компьютерная томография в диагностике посттравматического мастоидита, осложненного абсцессом Бецоляда и флегмоной шеи: клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2024;52(7):398–404. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-039.

Поступила 20.11.2024; доработана 06.12.2024; принята к публикации 12.12.2024.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Мастоидит – деструктивный остео-периостит ячеистой структуры сосцевидного отростка. Обычно развивается как осложнение острого гнойного воспаления среднего уха или при обострении хронического гнойного среднего отита [1]. В общей популяции на мастоидит приходится до 2 случаев на 100 тыс. населения, пик заболеваемости отмечается на 2–3-й годы жизни [1, 2].

Выделяют первичный мастоидит (травматический, гематогенный), при котором процесс в сосцевидном отростке развивается без предшествующего среднего отита, и вторичный, являющийся интратемпоральным осложнением острого среднего отита. При травмах вследствие образования трещин, мелких костных отломков, а также наличия геморагического отделяемого в полостях среднего уха создаются благоприятные условия для развития воспалительного процесса с последующей деструкцией костных ячеек сосцевидного отростка. Нередко воспаление выходит за пределы сосцевидного отростка и распространяется на окружающие мягкие ткани [3].

При мастоидите пациенты предъявляют жалобы на боль в ухе и позади ушной раковины с иррадиацией в область виска, темени, затылка, гноетечение из уха, повышение температуры тела до фебрильного уровня, головную боль, слабость. Часто наблюдается инфильтрация мягких тканей и гиперемия кожи в заушной области, оттопыренность ушной раковины [4, 5].

К атипичным формам относят зигоматит, петрозит, сквамит и верхушечно-шейные мастоидиты (Бецоляда, Орлеанского, Мура, Чителли) [6, 7]. В случае распространения воспаления на клетчаточные пространства шеи отмечают появление болезненного инфильтрата в подчелюстной области и по боковой поверхности шеи с последующим развитием флегмоны шеи – абсцесса Бецоляда (впервые описан в 1881 г.). С появлением антибиотиков количество зарегистрированных случаев абсцесса Бецоляда значительно сократилось. Сегодня мастоидит Бецоляда считается редким клиническим наблюдением [8], встречается как у детей, так и у взрослых, среди пациентов преобладают мужчины [9, 10]. В литературе за период наблюдений описано менее 100 случаев абсцесса Бецоляда [7, 9].

При верификации мастоидита, особенно атипичных его форм, кроме клинических проявлений, таких как боль, отек боковой поверхности шеи, постаурикулярная болезненность над пораженным сосцевидным отростком, ведущую роль играет лучевая диагностика [9]. Учитывая редкость

возникновения мастоидита шейной локализации, необходимо тщательно оценивать данные лучевых исследований как для определения признаков мастоидита, так и для выявления возможной флегмоны шеи.

При установлении диагноза мастоидита, наличии признаков распространения воспаления за пределы сосцевидного отростка показано хирургическое лечение по срочным показаниям: антростомастомия [11] и, при наличии клинико-диагностических данных, вскрытие клетчаточных пространств шеи [12].

Представленное ниже клиническое наблюдение редко встречающейся атипичной формы мастоидита у взрослого пациента показывает важную роль компьютерной томографии (КТ) в диагностике и оценке зоны изменений для определения возможности хирургического лечения и его объема.

Клиническое наблюдение

Пациент С. 39 лет поступил в приемное отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского) с жалобами на гнойные выделения из правого уха, снижение слуха на него, болезненность в заушной области справа, покраснение и припухлость по боковой поверхности шеи, повышение температуры тела до 38,3 °С. Из анамнеза известно, что за неделю до госпитализации получил удар в область правого уха, после которого появились заложенность в правом ухе, уплотнение в заушной области. Спустя 5 суток после травмы пациент стал отмечать головную боль, наиболее выраженную в правой височной области, гнойное отделяемое из правого уха, боли по переднебоковой поверхности шеи справа, усиливающиеся при повороте головы. Самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные средства. В связи с некупируемым болевым синдромом, появлением припухлости по боковой поверхности шеи пациент обратился в приемное отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, госпитализирован в лор-отделение по экстренным показаниям.

При поступлении: общее состояние средней степени тяжести, температура тела – 38 °С. Сознание ясное, контактен, адекватен, менингеальные знаки и очаговая неврологическая симптоматика не выявлены.

При осмотре обращало на себя внимание изменение конфигурации шеи за счет болезненного при пальпации инфильтрата в подчелюстной области и по правой переднебоковой поверхности шеи. Кожные покровы в проекции инфильтрата гиперемированы. Повороты головы сопровождались выраженной болезненностью. При осмотре лор-органов в правой заушной области



Рис. 1. Инфильтрат по переднебоковой поверхности шеи справа

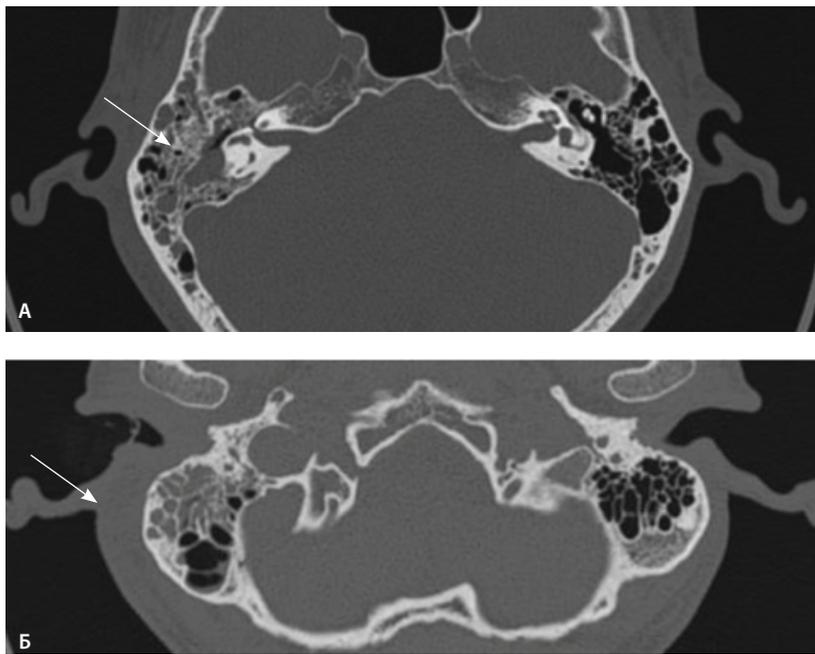


Рис. 2. Компьютерная томография височной кости, аксиальный скан, костное окно. **А** – в клетках сосцевидного отростка, антруме и барабанной полости справа определяется содержимое (стрелка); **Б** – асимметричное утолщение парааурикулярных мягких тканей справа (стрелка)

выявлена припухлость, болезненная при пальпации, гиперемия, флюктуации не отмечалось (рис. 1). При отоскопии установлено: правый наружный слуховой проход широкий, содержал гнойное отделяемое, барабанная перепонка гиперемирована, инфильтрирована, имела перфорацию размерами до 2 мм в задненижнем квадранте, через перфорацию поступало гнойное отделяемое. Слух на правое ухо снижен (шепотная речь – 1 м, разговорная речь – 3,5 м). Проба Вебера латерализовалась вправо. По другим лор-органам – без патологии.

При клинико-лабораторном обследовании в анализе крови выявлен лейкоцитоз до $24 \times 10^9/\text{л}$ (норма – $4,5\text{--}11 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение С-реактивного белка до 369 мг/л (норма – 0–5 мг/л).

Выполнена КТ височных костей, а затем КТ шеи с контрастом. При КТ височной кости справа определялся пневматического типа строения сосцевидный отросток, практически все ячейки которого были выполнены субстратом. При этом деструктивных изменений как костных стенок ячеек, так и кортикального слоя достоверно не определено (рис. 2).

При КТ основания черепа и шеи до и после внутривенного болюсного введения йодсодержащего контрастного препарата (в рекомендуемом согласно инструкции по применению препарата объеме и с рекомендованной скоростью введения) и дальнейшем анализе сканов в абдоминальном окне начиная с уровня наружного основания черепа справа имелось явно определяемое асимметричное утолщение мягких тканей и уплотнение клетчаточных пространств. Однако на фоне утолщенных мягких тканей в режиме обычной визуализации дополнительных жидкостных образований, требующих хирургического вмешательства, не обнаружено. Так как исследование выполняли на компьютерном томографе Philips iQon Spectral CT (Philips, Нидерланды), был проведен анализ моноэнергетических изображений с низкими энергиями. Это позволило выявить в толще измененных мягких тканей на уровне сосцевидного отростка, в парафарингеальном пространстве низкоконтрастные сообщающиеся жидкостные образования – скопления гноя, которые на обычных изображениях не определялись и могли быть пропущены врачом-рентгенологом (рис. 3).

Заключение по проведенному исследованию: правосторонний мастоидит, субпериостальный абсцесс на уровне верхушки правого сосцевидного отростка (абсцесс Бецольда), флегмона шеи справа.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра, результатов лабораторно-инструментальных исследований установлен диагноз: «Правосторонний острый гнойный средний отит. Посттравматический острый мастоидит. Флегмона шеи».



Выполнено оперативное вмешательство по экстренным показаниям: антростомастомия справа, вскрытие и дренирование флегмоны шеи. В ходе операции выявлена деструкция кортикального слоя сосцевидного отростка в области верхушки; ячейки сосцевидного отростка, антрум заполнены гнойным отделяемым, утолщенной слизистой. Все патологические образования удалены. Установлен антрум-дренаж. Выполнен разрез по передней поверхности грудино-ключично-сосцевидной мышцы справа. Проведена ревизия парафарингеального, ретрофарингеального, превертебрального пространств, получено гнойное отделяемое, установлены двухпросветные дренажи. Рану вели открыто.

В послеоперационном периоде пациент получал антибактериальную терапию: цефтриаксон 2 г в сутки внутривенно, метронидазол 1500 мг в сутки внутривенно в течение 9 суток. Проводились ежедневные перевязки, промывание ран по дренажам. В первые 2 дня после операции промывные воды были мутными, с примесью гнойного отделяемого. Антрум-дренаж удален на 3-и сутки, двухпросветные дренажи – на 6-е сутки после операции. На 8-й день выполнено наложение вторичных швов на рану шеи под местной анестезией.

На 10-е сутки в удовлетворительном состоянии пациент выписан под наблюдение лор-врача по месту жительства. При отоскопии правый наружный слуховой проход широкий, барабанная перепонка серая, умеренно утолщена, имела перфорацию размерами до 2 мм в задненижнем квадранте с ровными краями, отделяемого через перфорацию не поступало. Слух на правое ухо снижен (шепотная речь – 3 м, разговорная речь – 4,5 м). На аудиограмме пороги слуха на речевых частотах справа – 38/17 дБ, слева – 10/6 дБ.

Обсуждение

Абсцесс Бецольда можно охарактеризовать как редкое интратемпоральное осложнение мастоидита в виде глубокого шейного абсцесса, при котором инфекция распространяется из сосцевидного отростка между ним и прикреплением грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Далее инфекция может распространяться в другие шейные пространства, в том числе ограниченные глубокой шейной фасцией, вызывать прогрессирующую флегмону шеи и даже тромбоз внутренней яремной вены [10].

Наиболее важным фактором, способствующим развитию абсцесса Бецольда, считается наличие хорошо пневматизированного сосцевидного отростка височной кости. По мере того как происходит процесс пневматизации сосцевидного отростка, окружающие его стенки истончаются, особенно в области верхушки, где крепится двубрюшная мышца. Если инфекцию не остановить,

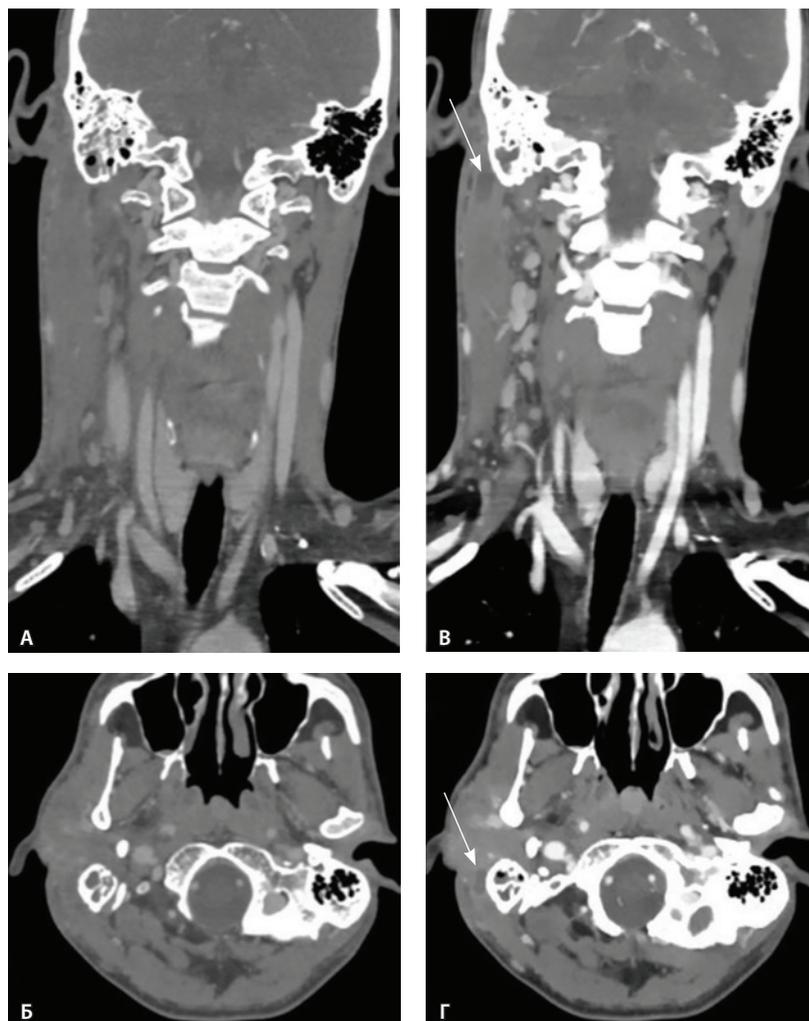


Рис. 3. Компьютерная томография шеи, венозная фаза. Фронтальная реконструкция и аксиальный скан. **А, Б** – обычный режим, мягкотканное окно; **В, Г** – моноэнергетическое изображение 40 кВ в том же уровне: виден субпериостальный абсцесс вдоль латеральной поверхности верхушки сосцевидного отростка (стрелки), не определяемый в обычном режиме

наружные стенки верхушки сосцевидного отростка вовлекаются в распространение инфекции вдоль грудино-ключично-сосцевидной мышцы, трапециевидной мышцы и ременной мышцы головы [13].

Так как лечение этого заболевания хирургическое, абсцесс должен быть тщательно дренирован. Показание к хирургическому вмешательству и его объем определяют на основании жалоб, анамнеза и осмотра, а также данных КТ с контрастным усилением. Задача рентгенолога – обнаружить костную деструкцию стенок сосцевидного отростка для подтверждения предполагаемого мастоидита, а вторым этапом – возможные скопления жидкости в мягких тканях шеи. В нашем клиническом

наблюдении достоверных данных за наличие костной деструкции сосцевидного отростка не было, что могло повести рентгенолога по ложному пути. В этой ситуации более важным было обнаружение жидкостных скоплений на шее – единственного признака, подтверждающего клинические предположения.

В литературе абсцесс Бецоляда представлен единичными клиническими наблюдениями. А.С. Alkhaldi и соавт. проанализировали 28 описаний этого редко встречаемого осложнения гнойного мастоидита (27 случаев, опубликованных в период с 2000 по 2020 г., и 1 собственное наблюдение) с точки зрения лучевых находок [8]. В одном из 28 случаев не было зафиксировано никаких лучевых признаков. При анализе рентгенологических данных 27 случаев наиболее часто регистрировали 2 признака: деструктивные изменения сосцевидного отростка височной кости (67% (18 из 27) случаев) и абсцесс в мягких тканях шеи (59,6% (16 из 27) случаев). Наличие субстрата в сосцевидном отростке без визуализации литических изменений зафиксировано в 5 (18,5%) наблюдениях, при этом 4 из 5 работ опубликованы в период с 2001 по 2006 г. [8], когда компьютерные исследования проводились с разрешением, недостаточным для выявления деструктивных изменений. Из более поздних наблюдений (2013 г.) только в 1 случае не описано наличие костной деструкции [14], но у этого пациента в анамнезе было оперативное лечение холестеатомы. Третьим по частоте встречаемости лучевым признаком абсцесса Бецоляда было поражение грудино-ключично-сосцевидной мышцы (33,3% (9 из 27) случаев), при этом изменения варьировали от воспалительной инфильтрации (с изменением сигнала при магнитно-резонансной томографии (МРТ), толщины и плотностных характеристик при КТ) до наличия абсцессов в структуре мышцы [8]. Тромбоз сигмовидного синуса встретился в 22,2% (6 из 27) случаев; с такой же частотой регистрировали сопутствующую холестеатому (имеет свои лучевые признаки) [8], соответственно, можно предположить, что сосцевидный отросток, как и остальные полости среднего уха, был изменен хроническим воспалительным процессом в нем. Изменение заглоточного и предпозвоночного пространств, изолированный тромбоз внутренней яремной вены как в области луковичи, так и на уровне экстракраниальных отделов встречались редко (11 и 3,7% случаев) [8]. У единичных пациентов наблюдались интракраниальные осложнения: деструкция затылочной кости, воспалительные изменения менингеальных оболочек,

оболочечная эмпиема, абсцесс мозжечка и септическая эмболия легких как признак генерализации процесса [8]. Таким образом, рентгенологические и клинические признаки абсцесса Бецоляда весьма разнообразны, и даже часто встречаемые и наиболее характерные признаки, такие как деструкция сосцевидного отростка и наличие абсцесса в мягких тканях шеи, можно считать нестойкими, что затрудняет рентгенологическую интерпретацию.

Диагностику абсцесса Бецоляда осложняет не только варибельность клинических и лучевых симптомов, но и недостаток знаний врачей вследствие редкой встречаемости этой патологии. В 2022 г. S. Vallengia и соавт. выполнили систематизированный обзор 97 клинических наблюдений (включая 4 собственных случая) абсцесса Бецоляда, опубликованных в англоязычной и испаноязычной литературе в период с 1881 по 2021 г. [9]. Описаны 16 различных клинических симптомов, в том числе поражение черепных нервов. Наиболее частым (60%) был отек шеи, остальные симптомы встречались реже. КТ была проведена у 80% пациентов, МРТ – у 22%. Деструкция сосцевидного отростка выявлена у 51 из 97 (53%) больных, особенно при наличии сопутствующей холестеатомы. У 7 из 97 (7%) пациентов, как и в нашем наблюдении, отмечен неповрежденный сосцевидный отросток. По мнению S. Vallengia и соавт., именно КТ шеи с контрастным усилением должна показывать наличие абсцесса шеи и точно определять его анатомические границы [9]. КТ и МРТ названы основными методами диагностики, подтверждающими наличие эрозии верхушки сосцевидного отростка. Диагноз может быть установлен при правильном применении КТ. МРТ играет ограниченную диагностическую роль, но может иметь решающее значение при подозрении на внутричерепные осложнения или наличие холестеатомы [9].

В нашем клиническом наблюдении применена спектральная КТ – технология, которая на основе анализа информации, полученной в результате использования рентгеновских лучей с различными уровнями энергии, позволяет проводить большую дифференциацию материалов, чем обычная КТ. У некоторых материалов показатели относительного поглощения рентгеновских лучей варьируют в зависимости от того, на каком уровне энергии они испускаются. Это свойство позволяет дифференцировать структуры с одинаковой плотностью, но разным элементным составом [15]. Описаны наиболее



востребованные зоны и патологии для применения спектральной КТ в неотложной радиологии. Среди основных показаний к применению этой технологии указано обнаружение абсцессов области головы и шеи [16, 17]. В нашем случае не потребовался предварительный выбор протокола спектральной КТ, поскольку спектральные данные доступны для каждого сканирования. Был проведен ретроспективный спектральный анализ, который оказался особенно важным с учетом экстренности и неожиданных полученных результатов.

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена без привлечения финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Заключение

Описанный случай – редкое клиническое наблюдение первичного мастоидита посттравматического генеза, осложненного абсцессом Бецольда и флегмоной шеи. Для достижения выздоровления было необходимо выполнение одномоментной санации полостей среднего уха и дренирования клетчаточных пространств шеи. Использование возможно-стей спектральной КТ позволило визуализировать абсцессы шеи перед планированием оперативного лечения и подтвердить клинически предполагаемый диагноз. ©

Участие авторов

Е.А. Степанова – концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, сбор, анализ и интерпретация данных КТ, утверждение финальной версии статьи; В.И. Егоров – редактирование текста, утверждение финальной версии статьи; А.П. Беляева – сбор, анализ клинических данных; М.В. Герасименко – сбор и анализ клинических данных, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Bridwell RE, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Acute mastoiditis. *Am J Emerg Med.* 2024;79:63–69. doi: 10.1016/j.ajem.2024.02.009.
- Sarno LD, Cammisia I, Curatola A, Pansini V, Eftimiadi G, Gatto A, Chiaretti A. A scoping review of the management of acute mastoiditis in children: What is the best approach? *Turk J Pediatr.* 2023;65(6):906–918. doi: 10.24953/turkped.2023.320.
- Fujiwara RJT, Alonso JE, Ishiyama A. Temporal trends and regionalization of acute mastoiditis management in the United States. *Otol Neurotol.* 2021;42(5):733–739. doi: 10.1097/MAO.0000000000003050.
- Malik K, Dever LL, Kapila R. Bezold's abscess: A rare complication of suppurative mastoiditis. *IDCases.* 2019;17:e00538. doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00538.
- Lin YH, Lin MY. Bezold abscess. *Ear Nose Throat J.* 2015;94(6):E45–46. doi: 10.1177/014556131509400621.
- Шпотин ВП, Сайдулаев ВА, Алиев ШМ, Фернандо ДР. Опыт лечения больных атипичными мастоидитами. Трудный пациент. 2017;15(4-5):36–39. Shpotin VP, Saydulaev VA, Aliev ShM, Fernando DR. [Experience of treatment of patients with atypical mastoiditis]. *Difficult patient.* 2017;15(4-5):36–39. Russian.
- Winters R, Hogan CJ, Lepore ML, Geiger Z. Bezold abscess. 2023 Jul 4. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
- Alkhalidi AS, Alwabili M, Albilasi T, Almuhanna K. Bezold's abscess: A case report and review of cases over 20 years. *Cureus.* 2022;14(1):e21533. doi: 10.7759/cureus.21533.
- Valeggia S, Minerva M, Muraro E, Bovo R, Marioni G, Manara R, Brotto D. Epidemiologic, imaging, and clinical issues in Bezold's abscess: A systematic review. *Tomography.* 2022;8(2):920–932. doi: 10.3390/tomography8020074.
- Govea-Camacho LH, Pérez-Ramírez R, Cornejo-Suárez A, Fierro-Rizo R, Jiménez-Sala CJ, Rosales-Orozco CS. Abordaje diagnóstico y terapéutico de las complicaciones de la otitis media en el adulto. Serie de casos y revisión de la literatura [Diagnosis and treatment of the complications of otitis media in adults. Case series and literature review]. *Cir Cir.* 2016;84(5):398–404. Spanish. doi: 10.1016/j.circir.2015.05.052.
- Correia-Rodrigues P, Levy J, Luís L. Bezold's abscess complicating acute otomastoiditis: Transmastoid approach for surgical drainage with an exoscope (with video). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2021;138 Suppl 3: 75–76. doi: 10.1016/j.anorl.2020.12.018.
- Lyoubi H, Berrada O, Lekhal A, Abada RA, Mahtar M. Bezold's abscess: An extremely rare complication of suppurative mastoiditis: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2020;77:534–537. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.11.052.
- Rizzi AM, Dickherber JL, Bielski R. Acute hematogenous osteomyelitis of the scapula: A case report. *JBJS Case Connect.* 2020;10(3):e20.00016. doi: 10.2106/JBJS.CC.20.00016.
- Lionello M, Manara R, Lora L, Mylonakis I, Fasanaro E, La Torre FB, Ottaviano G, Staffieri A, Ragona RM. Case report of cholesteatoma recurrence with Bezold's abscess presenting as a deep neck infection. *B-ENT.* 2013;9(3):255–258.
- Van Ommen F, de Jong HWAM, Dankbaar JW, Bennink E, Leiner T, Schilham AMR. Dose of CT protocols acquired in clinical routine using a dual-layer detector CT scanner: A preliminary report. *Eur J Radiol.* 2019;112:65–71. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.01.011.
- Demirler Simsir B, Danse E, Coche E. Benefit of dual-layer spectral CT in emergency imaging of different organ systems. *Clin Radiol.* 2020;75(12):886–902. doi: 10.1016/j.crad.2020.06.012.
- Cigarrán Sexto H, Calvo Blanco J, Fernández Suárez G. Spectral CT in emergency. *Radiologia (Engl Ed).* 2023;65 Suppl 1:S109–S119. doi: 10.1016/j.rxeng.2022.11.002.



Use of spectral computed tomography in the diagnosis of posttraumatic mastoiditis complicated by a Bezold's abscess and a phlegmon of the neck: a clinical case

E.A. Stepanova¹ • V.I. Egorov¹ • A.P. Belyaeva¹ • M.V. Gerasimenko¹

Bezold's abscess is a rare intra-temporal complication of mastoiditis; it is a deep cervical abscess with the spread of infection from the mastoid to medial to the attachment of the sternocleidomastoid muscle. There are less than 100 cases of Bezold's abscess described in the literature. Computed tomography (CT) of the temporal bone and neck has been accepted as a tool for the primary and precise diagnostics. The most common radiological signs include destructive abnormalities of the temporal mastoid (53 to 67% of the cases) and an abscess in the neck soft tissues (60% of the cases). There have been isolated reports on the presence of a substrate in the mastoid without any visible destruction.

We present a rare clinical case of primary posttraumatic mastoiditis complicated by Bezold's abscess and phlegmon of the neck. Patient S., 39 years old, was admitted with complaints of discharge from the right ear, decreased hearing on the right side, tenderness in the right retroauricular region, erythema and swelling on the lateral neck surface, and increased body temperature to 38.3 °C. A week before hospitalization, he had been hit in his right ear. CT of the temporal bones showed no mastoid destruction. The contrast-enhanced neck CT in the conventional mode was unremarkable for any liquid-containing masses and thickening or lumping. Virtual mono-energetic images 40 keV generated from spectral CT scans were able to identify

liquid-containing delimited masses representing the accumulation of pus. The patient underwent right antromastoidectomy, with opening and drainage of the neck phlegmon. In the postoperative period, his condition improved with a decrease in clinical signs and symptoms and serum inflammatory markers. The patient was discharged home on the 10th day to be followed up by an ENT specialist. This clinical observation of a rare atypical mastoiditis in an adult patient demonstrates the important role of CT in the diagnosis and assessment of the disease zone to determine the surgical strategy. The potential of spectral CT allows to visualize neck abscesses before the planning of a surgical intervention and to confirm the clinically based anticipated diagnosis.

Key words: mastoiditis, deep cervical abscess, spectral computed tomography

For citation: Stepanova EA, Egorov VI, Belyaeva AP, Gerasimenko MV. Use of spectral computed tomography in the diagnosis of posttraumatic mastoiditis complicated by a Bezold's abscess and a phlegmon of the neck: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(7):398–404. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-039.

Received 20 November 2024; revised 6 December 2024; accepted 12 December 2024.

Elena A. Stepanova – MD, PhD, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Head of the Chair of Radiation Diagnostics, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: stepanovamoniki@gmail.com

Viktor I. Egorov – MD, PhD, Professor, Senior Research Fellow, Department of Otolaryngology, Head of the Chair of Otolaryngology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>. E-mail: evi.lor-78@mail.ru

Anna P. Belyaeva – MD, Junior Research Fellow, Department of Otolaryngology¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0615-5572>. E-mail: belyaeva0996@yandex.ru

Mariya V. Gerasimenko – Clinical Resident, Chair of Otolaryngology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4241-3220>. E-mail: mariyy99@inbox.ru

Patient's consent

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information in an anonymized form and photos in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

E.A. Stepanova, the paper concept and design, text writing and editing, collection, analysis, and interpretation of the CT imaging data, approval of the final version of the manuscript; V.I. Egorov, text editing, approval of the final version of the manuscript; A.P. Belyaeva, clinical data collection and analysis; M.V. Gerasimenko, clinical data collection and analysis, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

