



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА  
ФМБЦ РОССИИ

ISSN 2782-6430

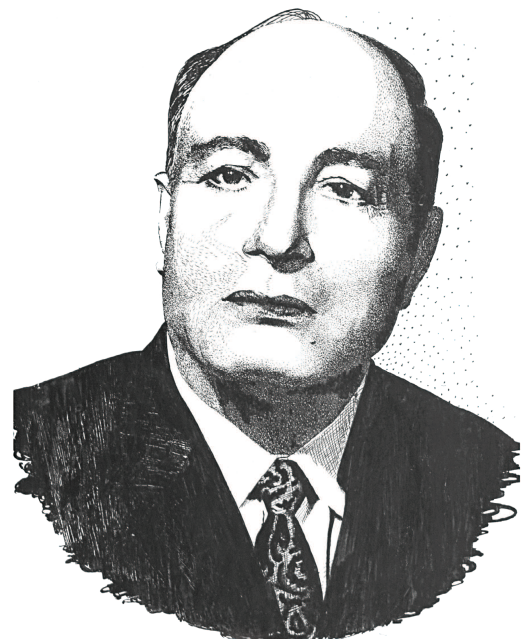
# КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

# CLINICAL BULLETIN

2022

№3



## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИННОВАЦИЙ И НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ ТОРЖЕСТВЕННО ВСТРЕТИЛ ОРДИНАТОРОВ ПЕРВОГО ГОДА ОБУЧЕНИЯ

2 сентября 2022 года в Медико-биологическом университете инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России прошло торжественное мероприятие, посвящённое встрече ординаторов первого года обучения.

Одно из основных преимуществ обучения в ординатуре нашего МБУ ИНО – возможность получать знания напрямую от практиков: врачей, научных сотрудников и организаторов здравоохранения.

Торжественное мероприятие открыла первый проректор МБУ ИНО Валентина Николаевна Олесова. Валентина Николаевна поздравила поступивших в ординатуру и пожелала успехов в учебе, представила ведущих сотрудников Университета.

С приветственным словом выступил первый заместитель генерального директора ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России Андрей Юрьевич Бушманов, который пожелал успехов, а так же предложил воспользоваться возможностью заняться научной деятельностью, прикоснуться к науке под руковод-

ством ученых с мировым именем с использованием научных достижений и оснащенных научных подразделений и лабораторий Центра.

Так же перед ординаторами выступили с напутствующими словами заместитель генерального директора по медицинской части Олег Викторович Паринов, академик РАН Сергей Федорович Гончаров, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Дания Юсуфовна Каримова.

Ординаторам был продемонстрирован фильм об истории создания Центра, а так же о проводимых в Университете мероприятиях, в том числе культурно-массовых.

С духовной напутствующей речью выступили протоиерей Валерий Борисович Буерин, священник Храма Святителя Луки Крымского при ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и Рушан Рафикович Аббясов, заместитель председателя Духовного управления мусульман Российской Федерации.



# КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

## ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

### 2022. № 3

Периодичность издания: четыре выпуска в год

Учредитель и издатель:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр Российской Федерации.  
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна"

Миссия журнала – публикация научных статей и обзоров по проблемам профилактики, диагностики, передовых методов диагностики лечения и реабилитации больных с онкологическими, хирургическими, кардиологическими, неврологическими, гематологическими заболеваниями, травматологии, анестезиологии и реанимации.

Цель журнала – освещение передовых достижений клинической медицины для оказания методической помощи широкому кругу клинических специалистов.

Главный редактор: *Самойлов Александр Сергеевич* – д.м.н., проф., член-корр. РАН;  
Заместитель главного редактора: *Олесова Валентина Николаевна* – д.м.н., профессор;  
Научный редактор: *Праскурничий Евгений Аркадьевич* – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия [https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru)

**Азимова Ю.Э.** – д.м.н., ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии».  
**Астрелина Т.А.** – д.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.  
**Ахаладзе Г.Г.** – д.м.н., профессор, ФГБУ РНЦ рентгенодиагностики МЗ РФ.  
**Восканян С.Э.** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.  
**Дубров В.Э.** – д.м.н., профессор, ГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова».  
**Ефанов М.Г.** – д.м.н., профессор, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.  
**Журавель С.В.** – д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».  
**Ионова Е.А.** – д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.  
**Казиков В.Ф.** – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.  
**Колбахова С.Н.** – к.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

**Петинати Н.А.** – к.м.н., ФГБУ НИИЦ гематологии МЗ РФ.  
**Попугаев К.А.** – д.м.н., доцент, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».  
**Рогачева Е.Р.** – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.  
**Рылова Н.В.** – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.  
**Серета А.П.** – д.м.н., профессор, ФГБУ НИИЦ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена МЗ РФ.  
**Синкин М.В.** – к.м.н., ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».  
**Хабарина Н.В.** – д.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.  
**Шахнович П.Г.** – д.м.н., ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управделами Президента РФ.  
**Шейх Ж.В.** – д.м.н., профессор, ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина» ДЗМ.

Редакционный совет [https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru)

**Джабер Ибрагим (Jaber Ibrahim)** – профессор ортопедии и хирургии суставов медицинского факультета Дамасского университета (Сирия).  
**Дидковский Николай Антонович** – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, руководитель лаборатории клинической иммунологии ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России.  
**Киочи Такаори (Kioichi Takaoi)** – MD, PhD, FACS, FMAS(N) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan (Япония).  
**Котельников Геннадий Петрович** – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Самарского государственного медицинского университета.  
**Кульчицкая Детелина Борисова** – д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии МЗ РФ.

**Никола Владимир Владимирович** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии I Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского.  
**Ридэн Татьяна Владимировна** – д.м.н., профессор, эксперт ГБУЗ НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, врач радиолог Центрального института диагностической и интервенционной радиологии Клиники г. Людвигсхафен-на-Рейне (Германия). Член ESR, POP.  
**Стоянович Людмила** – MD, PhD, профессор Белградского университета (Сербия).  
**Федорова Наталья Владимировна** – д.м.н., профессор кафедры неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.  
**Фехсе Борис** – профессор, доктор медицины, научный руководитель Центра онкологии Междисциплинарной клиники и поликлиники трансплантации стволовых клеток Униклиники Гамбург-Эппендорф (Германия).

Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования. Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

Электронная версия журнала: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>

Правила рецензирования: [https://klinvest.fmbafmbc.ru/review\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru)

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: [https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru)

Компьютерная верстка и техническое редактирование Лихачева С.К.

Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: [rcdm@mail.ru](mailto:rcdm@mail.ru)

Сайт журнала: <http://klinvest.fmbafmbc.ru/>

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре. Рег. номер: ПИ № ФС77-82512 от 23 декабря 2021 г.

Подписано в печать 23.09.2022. Формат 60×90/8. Печать офсетная. 8.0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № K677

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

# CLINICAL BULLETIN

Klinicheskii Vestnik

2022. № 3

Frequency of publication: four issues per year

Founder &amp; publisher:

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia

**Mission – publication of scientific articles and reviews on the problems of prevention, diagnosis, advanced methods of diagnostics and treatment and rehabilitation of patients with oncological, surgical, cardiological, neurological, hematological diseases, traumatology, anesthesiology and resuscitation.**  
**Purpose – inform about advanced achievements of clinical medicine to provide methodological assistance a wide range of clinical professionals.**

Editor-in-Chief: **Samoylov A.S.** – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;Deputy Editor-in-Chief: **Olesova V.N.** – Dr. Sci. Med., Prof.;Deputy Editor-in-Chief for Science: **Praskurnichiy E.A.** – Dr. Sc. (Med.), Prof..Editorial Board [https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru)**Azimova Ju. Ed.** –

Dr. Sc. (Med.), Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia.

**Astrelina T.A.** –

Dr. Sc. (Med.), Assoc. Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

**Ahaladze G.G.** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Russian Scientific Center of Roentgenology &amp; Radiology, Moscow, Russia.

**Voskanyan S.E.** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

**Dubrov V.E.** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University, Russia.

**Efanov M.G.** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.S. Loginov MCSC, Moscow, Russia.

Dr. Sc. (Med.), Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

**Ionova E.A.** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

**Kazakov V.F.** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

**Kolbahova S.N.** –

PhD (Med.), Assoc. Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

**Petinati N.A.** –

PhD (Med.), National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia.

**Popugayev K.A.** –

Dr. Sc. (Med.), Assoc. Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

**Rogacheva E.R.** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

**Rylova N.V.** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

**Sereda A.P.** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., R.R. Vreden Institute of Traumatology and Orthopedics named, Moscow, Russia.

**Sinkin M.V.** –

PhD (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Dr. Sc. (Med.), Associate Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

**Shakhnovich P.G.** –

Dr. Sc. (Med.), Central Clinical Hospital of the Administrative directorate of the President of the Russian Federation.

**Sheikh Zh.V.** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Editorial Council [https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit\\_ru](https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru)**Jaber Ibrahim** –

Professor of the Orthopedics and Joint Surgery of the Medical Faculty of Damascus University

**Didkovskiy Nikolay Antonovich** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Honored doctor of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Clinical Immunology of the FSBI Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the of the FMBA of Russia

**Kioichi Takaori** –

MD, PhD, FACS, FMAS(H) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan

**Kotelnikov Gennady Petrovich** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Academician of RAS, Head of the Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery of the Samara State Medical University

**Kulchitskaya Detelina Borisovna** –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Restorative Medicine, Balneology and Physiotherapy, Nursing with a course of sports medicine of the MBU ICE of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Professor at the FSBI "National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Nikoda Vladimir Vladimirovich** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Chief scientific officer of the Resuscitation and Intensive Care Department of the First Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky

**Riden Tatyana Vladimirovna** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Expert-adviser of the FSBI Scientific and practical clinical center of diagnostics and telemedicine technologies of the Moscow Department of Healthcare, radiologist of the Institute of Diagnostic and Interventional Radiology Clinics in Ludwigshafen am Rhein, Member of the ESR, RSR.

**Stoyanovich Lyudmila** –

MD, PhD, Professor at the University of Belgrade

**Fedorova Nataliya Vladimirovna** –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Neurology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Fehse Boris** –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Scientific director of the The Center for Oncology and the Department of Stem Cell Transplantation of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf

Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.  
 All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: <https://klininvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>  
 Reviews of articles are presented on the NDL website: [https://klininvest.fmbafmbc.ru/review\\_ru](https://klininvest.fmbafmbc.ru/review_ru)  
 Requirements: [https://klininvest.fmbafmbc.ru/rules\\_ru](https://klininvest.fmbafmbc.ru/rules_ru)

Computer-aided makeup: Likhacheva S.K.

Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: [rdm@mail.ru](mailto:rdm@mail.ru)The journal website: <http://klininvest.fmbafmbc.ru/>

The journal is registered by ROSKOMNADZOR. Reg. No.: PI No FS77-82512 dated december 23, 2021.

Signed to print 23.09.2022. Format 60×90/8. Offset printing. 8.0 printed sheets. 1000 copies. Order K677

Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ

- ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 5 **Служба профпатологии ФМБА России в 2021 году**  
*Бушманов А.Ю., Касымова О.А., Кретов А.С., Туков А.Р., Власова И.В., Ломтева А.А., Вьюнова А.А.*
- ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 18 **Применение биоимпедансного анализа в клинической практике: обзор литературы**  
*Самойлов А.С., Рылова Н.В., Величко М.Н., Бодров А.В., Штурмин А.В.*
- ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА 22 **Опыт использования цифровых коммуникационных инструментов для построения базы данных обучающихся на кафедре специалистов**  
*Борбат А.М., Павлов К.А.*
- 25 **Анатомо-морфологический базис для дозиметрического моделирования трабекулярной кости человека с использованием стохастического параметрического подхода**  
*Толстых Е.И., Шарогин П.А., Шишкина Е.А., Волčkова А.Ю., Дёгтева М.О.*
- ОНКОЛОГИЯ 41 **Клинические исследования терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого демонстрируют многообещающие результаты: конгресс ASCO 2022**  
*Завьялов А.А., Андреев Д.А., Варламова С.Е.*
- 48 **Применение метода криодеструкции для удаления доброкачественных новообразований кожи и слизистых оболочек в дерматовенерологии и косметологии (обзор литературы)**  
*Липова Е.В., Витвицкая Ю.Г., Чекмарев А.С., Глазко И.И., Сокольская А.А., Силютин Т.А.*
- ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ 53 **Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями**  
*Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А., Перегинец М.В.*
- ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА 61 **Особенности лучевой диагностики кровоизлияний в очаги поражения головного мозга при онкогематологической патологии. Клиническое наблюдение**  
*Козырев С.В., Ионова Е.А., Сарачан Д.А., Троян В.А., Бобин А.Н., Трутень И.В., Рукавицын О.А.*
- ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 65 **ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «БИОФИЗИКА»**

CONTENTS

HEALTHCARE ORGANIZATION	5	<b>Occupational Pathology Service of the FMBA of Russia in 2021</b> <i>Bushmanov A.U., Kretov A.S., Tukov A.R., Vlasova I.V., Lomteva A.A., Vinova A.A.</i>
PROSPECTIVE RESEARCH	18	<b>Application of Bioimpedance Analysis in Clinical Practice: Literature Review</b> <i>Samoilov A.S., Rylova N.V., Velichko M.N., Bodrov A.V., Sturmin A.V.</i>
TRANSLATIONAL MEDICINE	22	<b>Experience of Using Digital Communication Tools to Build Education Customer Base</b> <i>Borbat A.M., Pavlov K.A.</i>
	25	<b>Anatomical and Morphological Basis for Dosimetric Modeling of Human Trabecular Bone Using a Stochastic Parametric Approach</b> <i>Tolstykh E.I., Sharagin P.A., Shishkina E.A., Volchkova A.Yu., Degteva M.O.</i>
ONCOLOGY	41	<b>Clinical Trials of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Therapy: How Promising Results: ASCO Congress 2022</b> <i>Zavyalov A.A., Andreev D.A., Varlamova S.E.</i>
	48	<b>The Method of Cryodestruction of Benign Neoplasms of the Skin and Mucosa in Dermatovenereology and Cosmetology (Literature Review)</b> <i>Lipova E.V., Vitvitskaya Yu.G., Chekmarev A.S., Glazko I.I., Sokolskaya A.A., Silyutina T.A.</i>
INTERNAL DISEASES	53	<b>Reduction of Bone Mineral Density in Patients with Lymphoproliferative Diseases</b> <i>Kitaeva J.S., Praskurnichy E.A., Pereginets M.I.</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	61	<b>Features of Radiological Diagnosis of Hemorrhages in Foci of Brain Lesions in Oncohematological Pathology. Clinical Observation</b> <i>Kozyrev S.V., Ionova E.A., Sorochan D.A., Troyan V.A., Bobin A.N., Truten I.V., Rukavitsyn O.A.</i>
RULES FOR AUTHOR	65	<b>RULES OF FORMING ARTICLES FOR PUBLICATION IN JOURNALS PUBLISHING HOUSE "BIOPHYSICS"</b>

А.Ю.Бушманов, О.А. Касымова, А.С.Кретов, А.Р.Туков, И.В.Власова, А.А.Ломтева, А.А.Вьюнова

## СЛУЖБА ПРОФПАТОЛОГИИ ФМБА РОССИИ В 2021 ГОДУ

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Власова Ирина Владимировна: i\_v\_vlasova@mail.ru

### Резюме

Служба профпатологии ФМБА России в 2021 году представлена медицинскими организациями, участвующими в проведении предварительных и периодических медицинских осмотров, и 17 центрами профессиональной патологии. Главным внештатным специалистом профпатологом ежегодно собираются отчеты о результатах деятельности центров профессиональной патологии. В соответствии с представленными данными все центры профессиональной патологии ФМБА России созданы на базе многопрофильных специализированных учреждений здравоохранения.

Согласно данным Центров профпатологии ФМБА России наиболее частыми причинами медицинских противопоказаний являются болезни глаза и его придаточного аппарата, болезни системы кровообращения, болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, болезни уха и сосцевидного отростка, что обуславливает необходимость реализации профилактических программ в указанных направлениях.

Одной из основных функций центра профессиональной патологии является экспертиза связи заболевания с профессией и профессиональной пригодности, в т.ч. в сложных и конфликтных случаях. Для проведения указанных экспертиз во всех центрах профессиональной патологии ФМБА России создана специализированная врачебная комиссия. В течение 2021 года указанными врачебными комиссиями было рассмотрено 11436 экспертных дел.

С 2011 года на базе ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России ведется Отраслевой регистр лиц, имеющих профессиональные заболевания, объем которого в настоящий момент превышает 2300 случаев.

Система психофизиологического обследования ФМБА России в структуре службы профпатологии насчитывает 35 медицинских организаций, на баз которых в 2021 году проведено 43781 психофизиологических обследования.

**Ключевые слова:** служба профпатологии, медицина труда, медицинские осмотры, медицинские противопоказания, экспертиза профпригодности, экспертиза связи заболевания с профессией, профессиональные заболевания, психофизиологическое обследование

**Для цитирования:** Бушманов А.Ю., О.А. Касымова О.А., Кретов А.С., Туков А.Р., Власова И.В., Ломтева А.А., Вьюнова А.А. Служба профпатологии ФМБА России в 2021 году//Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 3. С. 5–17. DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-5-17

A.U.Bushmanov, O.A. Kasymova, A.S.Kretov, A.R. Tukov, I.V.Vlasova, A.A.Lomteva, A.A.Vunova

## Occupational Pathology Service of the FMBA of Russia in 2021

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Vlasova Irina Vladimirovna: i\_v\_vlasova@mail.ru

### Abstract

The Occupational Pathology Service of the FMBA of Russia in 2021 is represented by medical organizations involved in conducting preliminary and periodic medical examinations, and 17 centers of occupational pathology.

The chief freelance professional pathologist annually collects reports on the results of the centers of occupational pathology. In accordance with the data presented, all the centers of occupational pathology of the FMBA of Russia have been established on the basis of multidisciplinary specialized healthcare institutions.

According to the data of the Centers of Occupational Pathology of the FMBA of Russia, the most common causes of medical contraindications are diseases of the eye and its accessory apparatus, diseases of the circulatory system, diseases of the blood, hematopoietic organs and individual disorders involving the immune mechanism, diseases of the ear and mastoid process, which necessitates the implementation of preventive programs in the indicated directions.

One of the main functions of the center for occupational pathology is the examination of the connection of the disease with the profession and professional suitability, including in complex and conflict cases. A specialized medical commission has been established to conduct these examinations in all centers of professional pathology of the FMBA of Russia. During 2021, these medical commissions considered 11436 expert cases.

Since 2011, an Industry register of persons with occupational diseases has been maintained on the basis of the A.I. Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, the volume of which currently exceeds 2,300 cases.

The system of psychophysiological examination of the FMBA of Russia in the structure of the occupational pathology service has 35 medical organizations, on the basis of which 43781 psychophysiological examinations were conducted in 2021.

**Keywords:** occupational pathology service, occupational medicine, medical examinations, medical contraindications, examination of aptitude, examination of the connection of the disease with the profession, occupational diseases, psychophysiological examination

**For citation:** Bushmanov AY, Kasymova OA, Kretov AS, Tukov AR, Vlasova IV, Lomteva AA, Vyunova AA. Occupational Pathology Service of FMBA of Russia in 2021. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.3:5-17. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-5-17

Служба профпатологии в ФМБА России представлена медицинскими организациями, участвующими в проведении предварительных и периодических медицинских осмотров, и 17 центрами профессиональной патологии.

Главным внештатным специалистом профпатологом ежегодно собираются отчеты о результатах деятельности центров профессиональной патологии. В соответствии с представленными данными все центры профессиональной патологии ФМБА России созданы на базе многопрофильных специализированных учреждений здравоохранения (табл. 1, рис. 1):

По состоянию на начало 2022 года Центры профпатологии ФМБА России организованы во всех федеральных округах РФ за исключением Северо-Кавказского федерального округа.

Центры профессиональной патологии ФМБА России обладают лицензиями на право осуществления специфических работ и услуг в сфере профпатологии:

- предварительные и периодические медицинские осмотры
- экспертиза связи заболеваний с профессией (за исключением ФГБУЗ КБ №85 ФМБА России)
- экспертиза профпригодности
- профпатология

Таблица 1

**Многопрофильные специализированные учреждения здравоохранения Multidisciplinary specialized healthcare institutions**

1	ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России г. Москва
2	ФГБУЗ Волгоградский медицинский клинический центр ФМБА России г. Волгоград
3	ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России г. Москва
4	ФГБУ Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова ФМБА России г. Санкт-Петербург
5	ФГБУЗ ЦМСЧ № 58 ФМБА России г. Северодвинск
6	ФГБУЗ ЦМСЧ № 71 ФМБА России г. Озерск
7	ФГБУЗ Медико-санитарная часть № 70 - Уральский центр профессиональной патологии имени Ю.А. Брусницына ФМБА России г. Екатеринбург
8	ФГБУЗ Дальневосточный окружной медицинский центр ФМБА России г. Владивосток
9	ФГБУЗ Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России г. Омск
10	ФГБУЗ Южный окружной медицинский центр ФМБА России г. Ростов-на-Дону
11	ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России г. Москва
12	ФГБУЗ КБ № 8 ФМБА России г. Обнинск
13	ФГБУ НМИЦО ФМБА России г. Москва
14	ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России г. Пермь
15	ФГБУЗ ЦМСЧ № 119 ФМБА России г. Москва
16	ФБУЗ МСЧ № 41 ФМБА России г. Глазов
17	ФБУЗ МСЧ №52 ФМБА России г. Кирово-Чепецк

Анализ показателей деятельности центров профессиональной патологии ФМБА России за 2021 г. показал, что в центрах профессиональной патологии работают 101 врач-профпатолог, что составляет 90,2% укомплектованности врачами-профпатологами (2020г. – 66,3%, 2019г. – 62,2%; 2018г. – 62,2%) из них 33 специалиста обладают квалификационными категориями (вторая, первая, высшая) и 11 специалистов – учеными степенями кандидатов и докторов наук (рис. 2, 3).

Согласно данным информационной системы ФМБА России (<https://socfmba.ru/db>) отчиталось о наличии штатных единиц врачей – профпатологов 110 учреждений ФМБА России. На начало 2021 года количество штатных единиц 306,75 (2020 – 290,5), количество физических лиц – 145 (2020 – 137), из них 41 специалист обладает квалификационной категорией (вторая, первая, высшая) и 6 специалистов – учеными степенями кандидатов и докторов наук (рис. 4).

В центрах профпатологии создано 29 профпатологических отделений. Коечная мощность ЦПП составляет 793 койки круглосуточного стационара и 54 коек дневного стационара. С использованием этого фонда в ЦПП было пролечено 20897 пациентов.

Коечная мощность медицинских учреждений ФМБА России по профилю «профпатология» составляет 1470 профпатологических коек. Количество пациентов, которым в 2021 году была оказана специализированная медицинская помощь по профилю «профпатология» составило 79329 случаев.

Снижение количества коек обусловлено их репрофилерованием для развития реабилитационного направления, в том числе с целью профилактики медицинских противопоказаний и профессиональных заболеваний (рис. 5-9).

Наряду с оказанием медицинской помощи в стационарных условиях во всех Центрах профессиональной патологии ФМБА России организован амбулаторный прием врача-профпатолога. Количество пациентов, прошедших амбулаторно-поликлинический прием врача-профпатолога в ЦПП составило 42627 пациента (рис. 10)

Одной из основных функций центра профессиональной патологии является экспертиза связи заболевания с профессией и профессиональной пригодности, в т.ч. в сложных и конфликтных случаях. Для проведения указанных экспертиз во всех центрах профессиональной патологии ФМБА России создана специализированная врачебная комиссия (рис. 11). рассмотрено дел всего – 11436;

принято решений в рамках экспертизы связи заболевания с профессией – 705 (рис. 12); заболеваний признано профессиональными – 170 (рис. 13);

заболеваний не связано с профессией – 535 (2020г. – 589, 2019 – 594, 2018г. – 692, 2017г. – 1629, 2016г. – 1404, 2015г. – 1354);

процент положительных решений – 23,9% (2020г. – 16,9%, 2019 – 25,7%, 2018г. – 24,5%, 2017г. – 5,5%, 2016г. – 12,3%, 2015г. – 15,8%);

В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции в 2020 году в Российской Федерации особое



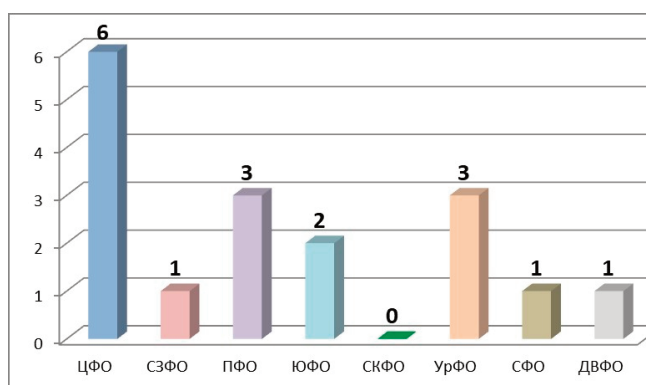


Рис. 1. Распределение Центров профпатологии ФМБА России по федеральным округам

Fig. 1. Distribution of Occupational pathology Centers of the FMBA of Russia by federal districts

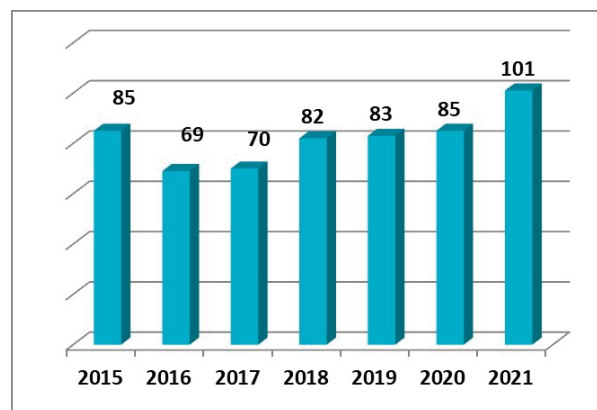


Рис. 2. Количество врачей - профпатологов в Центрах профпатологии ФМБА России 2015 – 2021 гг.

Fig. 2. The number of occupational pathologists in the Centers of occupational pathology of the FMBA of Russia 2015-2021

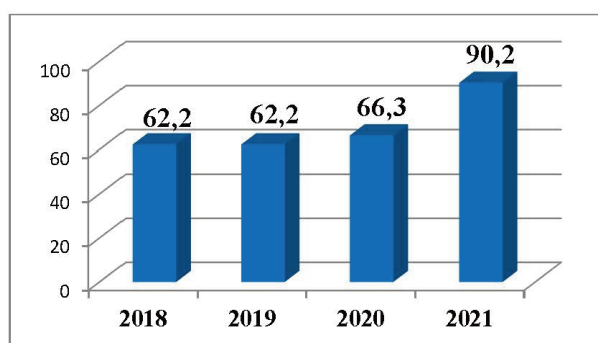


Рис. 3. Укомплектованность врачами - профпатологами в Центрах профпатологии ФМБА России 2018 – 2021 гг.

Fig. 3. Staffing of occupational pathologists in the Centers of Occupational Pathology of the FMBA of Russia 2018 - 2021

- значение приобрел вопрос о профессиональной заболеваемости медицинского персонала. Центрами профпатологии ФМБА России проведено 44 (2020г. – 51) экспертизы связи COVID-19 с профессиональной деятельностью:
1. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России – 16;
  2. ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России – 18;
  3. ФГБУЗ МСЧ № 70-УЦПП им. Ю.А. Брусницына ФМБА России – 6
  4. ФГБУ «Северно-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» ФМБА России – 2
  5. ФГБУЗ КБ № 71 ФМБА России – 1
  6. ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России – 1

В отношении сотрудников подразделений перепрофилированных для оказания медицинской помощи пациентам, страдающим COVID-19:

- прижизненно – 5;
- посмертно – 6;
- заболеваний признано профессиональными – 9;
- заболеваний не признано профессиональными – 2.

В отношении сотрудников, не перепрофилированных подразделений:

- прижизненно – 5;
- посмертно – 28;
- заболеваний признано профессиональными – 25;
- заболеваний не признано профессиональными – 4.

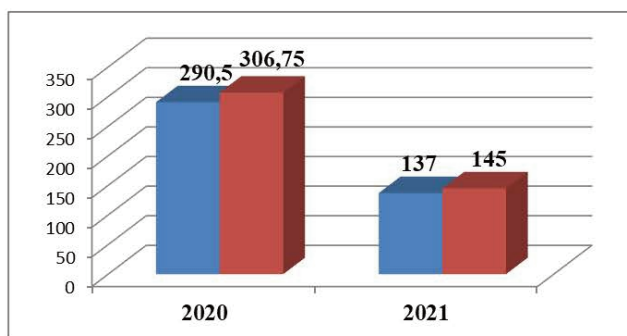


Рис. 4. Количество штатных единиц и физических лиц врачей-профпатологов в медицинских организациях ФМБА России

Fig. 4. The number of staff units and individuals of occupational pathologists in medical organizations of the FMBA of Russia

Полнота охвата периодическими медицинскими осмотрами работников предприятий, прикрепленных на медицинское обслуживание к ФМБА России, ежегодно составляет 96 – 98%, отчеты о результатах медицинских осмотров работников организаций, обслуживаемых ФМБА России, ежегодно собираются Центром промышленной медицины (ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России)

Число работников прошедших периодический медицинский осмотр в ЦПП составляет 109501 человек, по результатам которых было выявлено 4231 (2020г.-1781) работника, имеющих медицинские противопоказания 3,86% (2020г.- 2,94%) (рис. 14).

Согласно данным Центров профпатологии ФМБА России наиболее частыми причинами медицинских противопоказаний являются болезни глаза и его придаточного аппарата, болезни системы кровообращения, болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, болезни уха и сосцевидного отростка, что обуславливает необходимость реализации профилактических программ в указанных направлениях.

Классы впервые выявленных при проведении медицинских осмотров в Центрах профпатологии ФМБА России хронических соматических заболеваний, представлены в табл. 2 и на рис. 16:

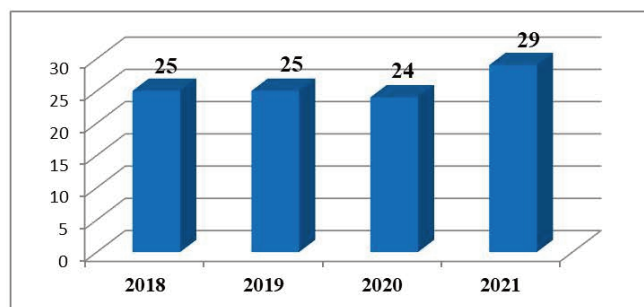


Рис. 5. Динамика количества профпатологических отделений в ЦПП ФМБА России

Fig. 5. Dynamics of the number of occupational pathology departments in the CCF of the FMBA of Russia

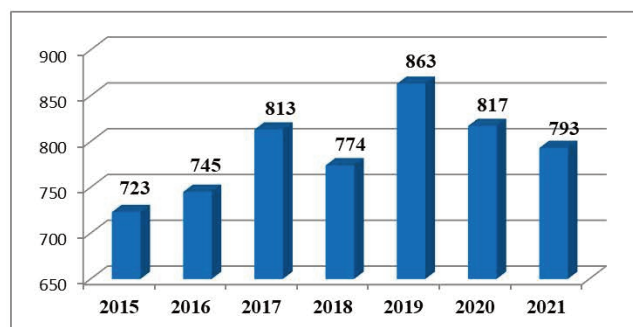


Рис. 6. Коечная мощность ЦПП ФМБА России

Fig. 6. Bed capacity of the CCF of the FMBA of Russia

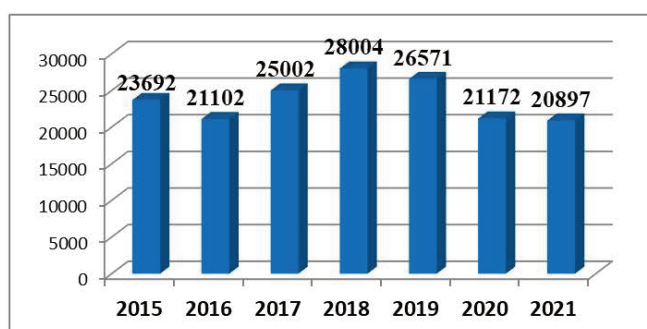


Рис. 7. Динамика количества пролеченных пациентов в ЦПП ФМБА России

Fig. 7. Dynamics of the number of treated patients in the FMBA of Russia

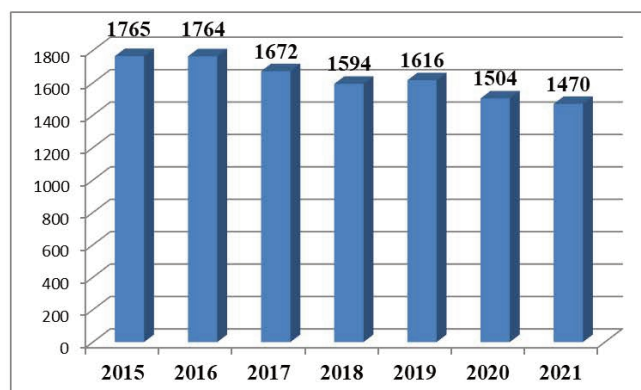


Рис. 8. Коечная мощность медицинских организаций ФМБА России по профилю «профпатология»

Fig. 8. Bed capacity of medical organizations of the FMBA of Russia according to the profile "occupational pathology"

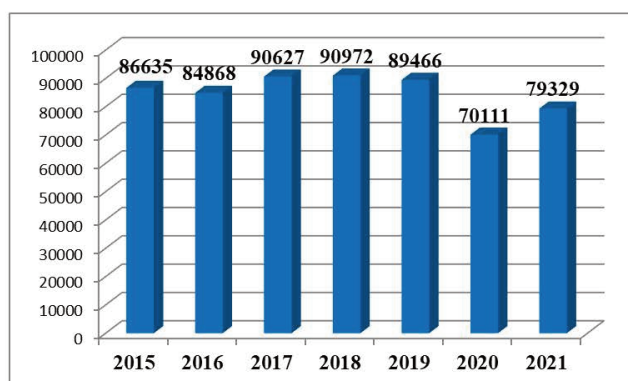


Рис. 9. Динамика количества пролеченных пациентов в медицинских организациях ФМБА России по профилю «профпатология»

Fig. 9. Dynamics of the number of treated patients in medical organizations of the FMBA of Russia in the profile "occupational pathology"

В развитие Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28 мая 2001г. № 176 «О совершенствовании системы расследования и учёта профессиональных заболеваний в Российской Федерации» и согласно приказу ФМБА России от 10 декабря 2009 г. № 856 «О совершенствовании статистического учёта профессиональных заболеваний» в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России ведется Отраслевой регистр лиц, имеющих профессиональные заболевания.

Целью Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные заболевания (ОРПРОФИ) для Федерального медико-биологического агентства РФ

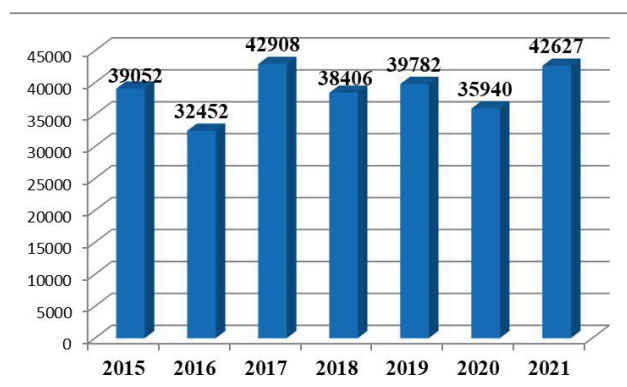


Рис. 10 Динамика количества пациентов, прошедших амбулаторно-поликлинический прием врача-профпатолога в ЦПП ФМБА России

Fig. 10. Dynamics of the number of patients who have undergone outpatient appointment of a professional pathologist in the CCF of the FMBA of Russia

(ФМБА России) является повышение эффективности медицинской деятельности за счет улучшения учёта лиц, имеющих профессиональные заболевания и совершенствование качества управления медицинской помощью.

В таблице представлена характеристика контингента больных профессиональными заболеваниями работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом», впервые зарегистрированных в 2021 г.

Первое ранговое место в структуре заболеваемости занимают злокачественные новообразования

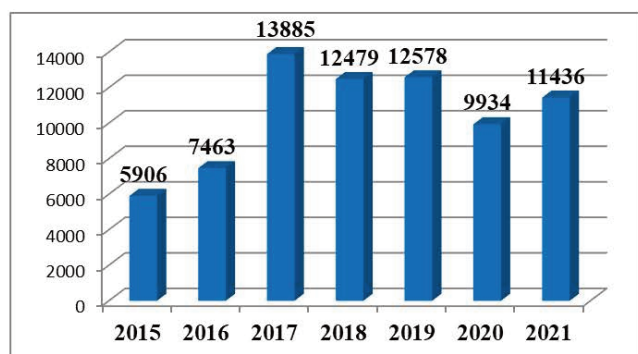


Рис. 11. Динамика количества проведенных экспертиз в ЦПП ФМБА России

Fig. 11. Dynamics of the number of examinations carried out in the FMBA of Russia

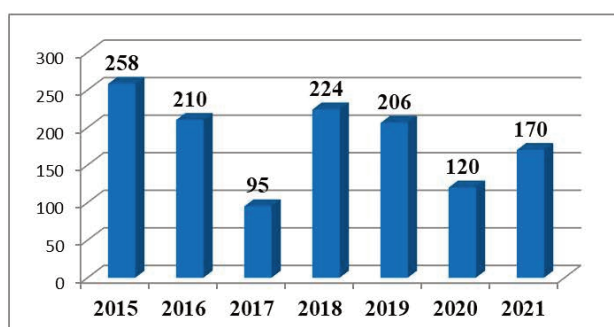


Рис. 5. Динамика количества профпатологических отделений в ЦПП ФМБА России

Fig. 5. Dynamics of the number of occupational pathology departments in the CCF of the FMBA of Russia

(ЗНО) (33,3%) и болезни костно-мышечной системы (33,3%); на втором ранговом месте находятся болезни, вызванные вибрацией (16,7%). На долю заболеваний нервной системы и органов чувств, а также шумовых эффектов внутреннего уха приходится 8,3% и 8,3%, соответственно.

В 2021 г. на предприятиях и организациях Госкорпорации «Росатом» не зарегистрировано случаев интоксикаций профессионального генеза.

Наибольшее число работников с зарегистрированными профессиональными заболеваниями диагностированы в возрасте 50-59 лет – 41,7% (табл. 3).

Заболеваемость профессиональными болезнями работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» за 2021 г. представлена в табл. 4.

Заболеваемость всеми профессиональными болезнями в 2021 г. составила 0,42 на 10000 работников, что меньше по сравнению с 2020 г. в 1,9 раза. В 2021 г. заболеваемость ЗНО составляет 0,14 на 10000 работников (по сравнению с 2020 г. меньше в 2,0 раза), заболеваемость ЛОР органов (шумовые эффекты внутреннего уха) – 0,03 на 10000 работников (по сравнению с 2020 г. меньше в 4,0 раза), костно-мышечной системы – 0,14 на 10000 работников (по сравнению с 2020 г. меньше в 1,4 раза); заболеваемость вибрационной болезнью – 0,07 на 10000 работников (по сравнению с 2020 г. меньше в 1,7 раза). Не выявлено ни одного случая инфекционной заболеваемости (в 2020 г. этот показатель составил 0,04 на 10000 работников).

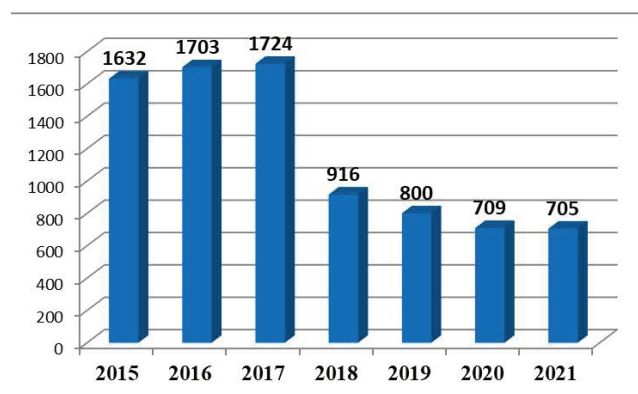


Рис. 12. Динамика количества проведенных экспертиз связи заболевания с профессией в ЦПП ФМБА России

Fig. 12. Dynamics of the number of examinations of the connection of the disease with the profession in the FMBA of Russia

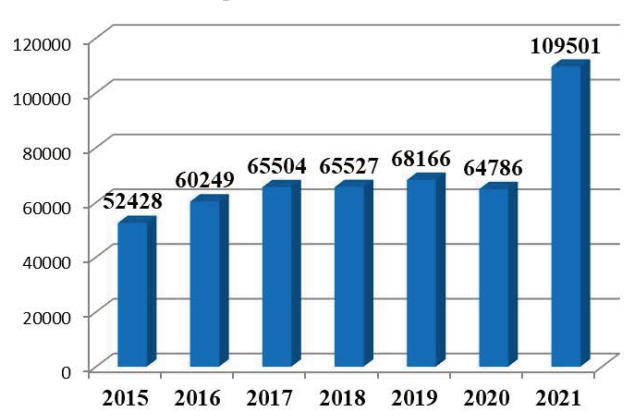


Рис. 14. Динамика количества работников, прошедших ПМО в ЦПП ФМБА России

Fig. 14. Dynamics of the number of employees who have passed PMO in the FMBA of Russia

Наблюдается большой разброс заболеваемости профессиональными болезнями по обслуживаемым предприятиям и учреждениям. Заболеваемость профессиональными болезнями сотрудников ОАО «ППГХО» – 14,02, По сравнению с 2020 г. не диагностировано ни одного случая профессиональных ЛОР-заболеваний (шумовых эффектов внутреннего уха).

Заболеваемость профессиональными болезнями ОАО «Сибирский химический комбинат» составила 6,28 на 10 000 работников, что в 2,0 раза больше, чем за аналогичный период 2020 г. Заболеваемость ЗНО и ЛОР-органов (шумовых эффектов внутреннего уха) составила 3,14 и 3,14 соответственно. По сравнению с 2020 г. случаев интоксикации не диагностировано (за 2020 г. – 2,36).

Заболеваемость работников ФГУП «ПО Маяк» представлена случаями ЗНО профессионального генеза – 0,83 на 10 000 работников.

Динамика заболеваемости работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» 2010 – 2021 гг. всеми профессиональными болезнями представлена на рисунке 1, где отмечается постоянный рост заболеваемости по годам наблюдения до 2016 г. со спадом в 2017 – 2018 гг., последующей стабилизацией и тенденцией к снижению в 2018 – 2021 гг. (рис. 17).

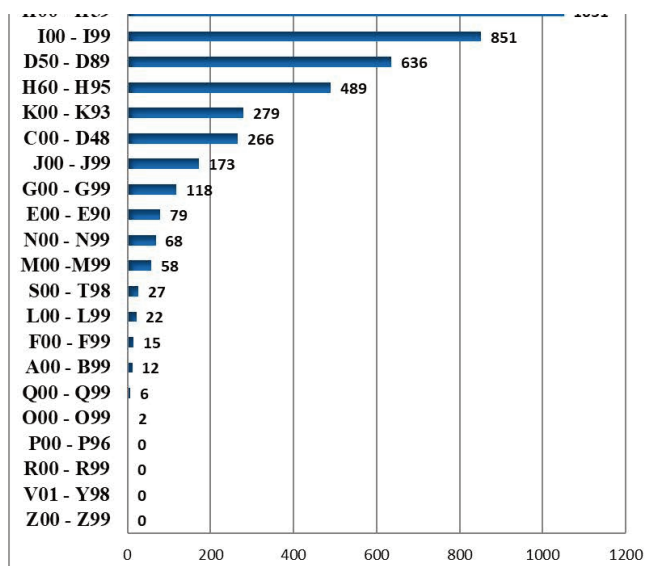


Рис. 15. Причины медицинских противопоказаний среди работников, прошедших ПМО в ЦПП ФМБА России  
Fig. 15. Reasons for medical contraindications among employees who have passed the PMO in the FMBA of Russia

В динамике заболеваемости профессиональными болезнями костно-мышечной системы работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» в 2010 – 2016 гг. отмечается рост заболеваемости, в 2017-2018 гг. значительное снижение и стабилизация в 2019 – 2021 гг. на уровне 0,1 – 0,2 на 10 000 работников (рис. 18).

Динамика заболеваемости болезнями, вызванные производственной вибрацией, работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» в 2010 – 2019 гг. имеет неустойчивый характер, увеличиваясь с 2011 г. до стабильного положения в 2014 – 2015 гг. с последующим снижением в 2016 – 2018 гг. и стабилизацией на уровне 0,1 – 0,2 на 10 000 работников за период 2018 – 2021 гг. (рис. 19).

Заболеваемость ЗНО профессионального генеза, увеличившись до 2,2 на 10000 работников в 2011 – 2012 гг., несколько снизилась в 2013 г. до 1,8 и снова повысилась до 4,2 в 2014 г., после чего стабилизировалась на уровне 4,2 – 4,8 с последующим снижением в 2018 г. и незначительным ростом до 0,3

Таблица 2

**Количество зарегистрированных диагнозов профессиональных болезней, заболеваемость у работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» в 2021 г. и их структура**  
**The number of registered diagnoses of occupational diseases, morbidity among employees of enterprises and organizations of the Rosatom State Corporation in 2021 and their structure**

Диагноз	с МКБ-10	по МКБ-10	Число диагнозов	Заболеваемость на 10 000 работников	Удельный вес %%
Злокачественные новообразования (ЗНО)	C16.9	C91.1	4	0,14	33,3
Заболевания костно-мышечной системы	M19.8	M75.0	4	0,14	33,3
Болезни, вызванные вибрацией	T75.2	T75.2	2	0,07	16,7
Заболевания нервной системы и органов чувств	G62.9	G62.9	1	0,03	8,3
Шумовые эффекты внутреннего уха	H90.3	H90.3	1	0,03	8,3
Всего:	A19.0	T75.2	12	0,42	100,0

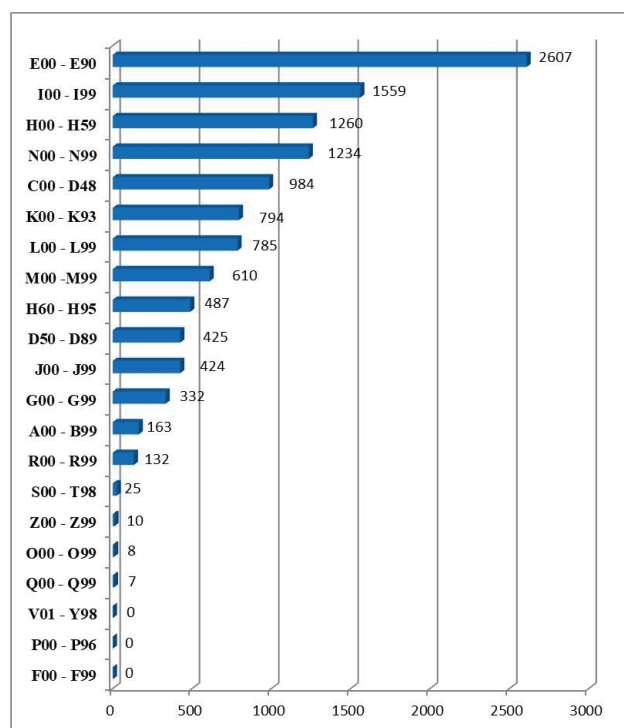


Рис. 16. Впервые выявленные заболевания при проведении медицинских осмотров в Центрах профпатологии ФМБА России хронических соматических заболеваний  
Fig. 16. Newly detected diseases during medical examinations in the Centers of occupational pathology of the FMBA of Russia of chronic somatic diseases

2019 г. Отмечается стабилизация динамики заболеваемости ЗНО профессионального генеза за период 2018 – 2020 гг. на уровне 0,2 – 0,3 и достижение минимального показателя за всё время наблюдения – 0,14 на 10 000 работников, в 2021 г. (рис. 20).

Заболеваемость профессиональными шумовыми эффектами внутреннего уха у работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» за 2010 – 2021 гг. имеет тенденцию на повышение с 0,3 на 10 000 работников (2010 г.) до 0,5 на 10 000 работников (2015 г.), после чего показатель снижается до 0,03 на 10 000 работников (2021 г.) (рис. 21).

Суммарный показатель заболеваемости профессиональными болезнями у работников Госкорпорации «Росатом» за 2010 – 2019 гг. составляет 2,86 на

Таблица 3

**Распределение зарегистрированных диагнозов у работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» в 2021 г. по возрастным группам**  
**Distribution of registered diagnoses among employees of enterprises and organizations of the Rosatom State Corporation in 2021 by age groups**

Возрастная группа	Болезни, вызванные вибрацией	Заболевания нервной системы и органов чувств	Заболевания костно-мышечной системы	ЗНО	Шумовые эффекты внутреннего уха	Всего	Удельный вес, %
40-49 лет	1		1		1	3	25,0
50-59 лет	1	1	3			5	41,7
60-69 лет				1		1	8,3
70 и более лет				3		3	25,0
Итого:	2	1	4	4	1	12	100,0

Таблица 4

**Заболеваемость профессиональными болезнями работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» за 2021 г. (на 10 000 работников)**  
**The incidence of occupational diseases of employees of enterprises and organizations of the Rosatom State Corporation in 2021 (per 10,000 employees)**

Предприятие	Количество диагнозов	Всего диагнозов	ЗНО	Заболевания нервной системы и органов чувств	Всего ЛОР	в т.ч. шум. эффекты внутреннего уха	Заболевания опорно-двигательн. аппарата	Болезни, вызванные вибрацией
Всего: в том числе:	12	0,42	0,14	0,03	0,03	0,03	0,14	0,07
ГК Росатом	2	17,71	17,71					
ОАО ППГХО	7	14,02		2,0			8,01	4,0
ОАО Сибирский химический комбинат	2	6,28	3,14		3,14	3,14		
ФГУП "ПО "Маяк"	1	0,83	0,83					

10 000 работников. Это показатель оказался примерно на уровне аналогичного показателя для работников обрабатывающих производств РФ и меньше по сравнению с добычей полезных ископаемых (на примере Омской области, 2009 – 2014 гг.) в 6,7 раза. Для заболеваемости профессиональными болезнями у шахтеров, занятых на открытой и закрытой добыче угля, суммарный показатель заболеваемости профессиональными болезнями у работников Госкорпорации «Росатом» меньше в 27,9 раз и в 45,5 раз, соответственно (рис. 22).

В структуре вредных производственных факторов (ВПФ) у больных профессиональными заболеваниями работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России в 2021 г. (без учреждений Госкорпорации «Росатом») на первом ранговом месте находится инфицированный материал и материал, зараженный или подозрительный на зараженность микроорганизмами 1-2 групп патогенности (опасности) 32,5%, на втором – физические перегрузки (физическая динамическая нагрузка, масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную, стереотипные рабочие движения, статическая нагрузка, рабочая поза, наклоны корпуса, перемещение в пространстве) 29,3%, на третьем – производственный шум 28,5% (таблица 4). Вместе это составляет 89,5%

от всех вредных производственных факторов за 2021 г.; сумма аналогичных показателей за 2020 г. определяется в 77,3%.

В структуре ВПФ за 2021 г. биологические факторы составляют 33,3% (в 2020 г. – 16,7%), физические 32,6% (в 2020 г. – 39,4%), тяжелые физические нагрузки 29,3% (в 2020 г. – 22,7%) и химические факторы 4,8% (в 2020 г. – 22,7%). Таким образом, констатируется изменение структуры ВПФ вследствие изменения удельного веса биологического и химического ВПФ (табл. 5). Структура зарегистрированных диагнозов профессиональных болезней у работников всех предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России в 2021 г. представлена в таблице.

Чаще всего регистрировались случаи новой коронавирусной инфекции (28,6%), после которых следуют шумовые эффекты внутреннего уха 27,1% (в 2020 г. – 31,3%), заболевания опорно-двигательного аппарата 16,4% (в 2020 г. – 15,7%), заболевания нервной системы и органов чувств 15,0% (в 2020 г. – 10,8%) (табл. 6).

В структуре ВПФ у больных профессиональными заболеваниями работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» в 2021 г. на первом ранговом месте находятся ионизирующее излучение, радиоактивные вещества и другие ис-

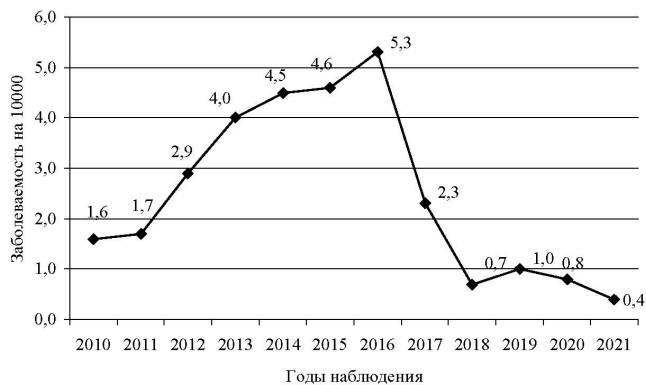


Рис. 17. Динамика заболеваемости работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» 2010-2021 гг. (все болезни)  
 Fig. 17. Dynamics of morbidity of employees of enterprises and organizations Rosatom State Corporation 2010-2021 (all diseases)

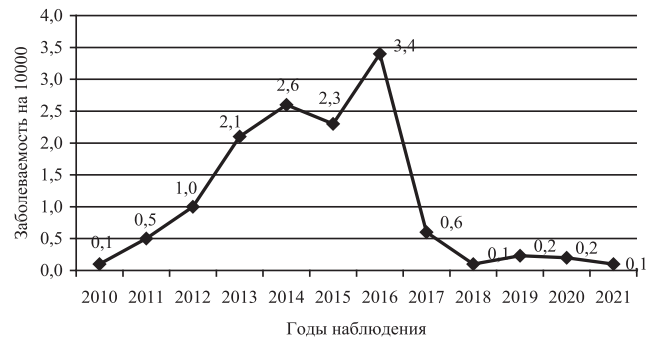


Рис. 18. Динамика заболеваемости болезнями костно-мышечной системы работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» 2010-2021 гг.  
 Fig. 18. Dynamics of the incidence of diseases of the musculoskeletal system of employees of enterprises and organizations of the State Corporation "Rosatom" 2010-2021

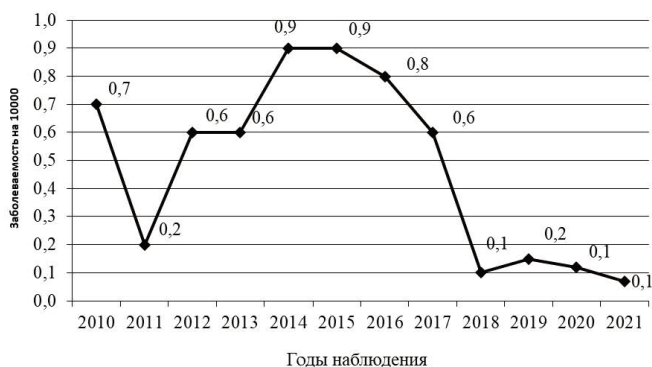


Рис. 19. Динамика заболеваемости болезнями, вызванные вибрацией, работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» 2010-2021 гг.  
 Fig. 19. Dynamics of the incidence of vibration-induced diseases among employees of enterprises and organizations of the Rosatom State Corporation 2010-2021

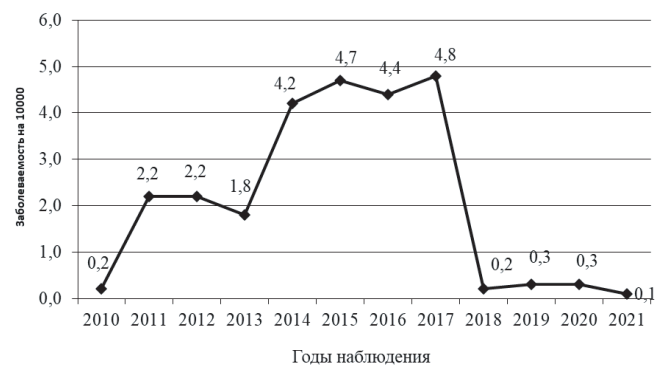


Рис. 20. Динамика заболеваемости ЗНО работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» 2010-2021 гг.  
 Fig. 20. The dynamics of the incidence of ZNO of employees of enterprises and organizations of the State Corporation "Rosatom" 2010-2021

точники ионизирующих излучений – 33,3%, на втором – производственная вибрация (общая и локальная) 33,3%, на третьем – физические перегрузки (физическая динамическая нагрузка, масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную, стереотипные рабочие движения, статическая нагрузка, рабочая поза, наклоны корпуса, перемещение в пространстве) 25,0% (таблица 6). Производственный шум находится на четвертом ранговом месте 8,3%, тогда как за аналогичный период 2020 г. его показатель составил 15,8% (третье ранговое место). Таким образом, за 2020 – 2021 гг. отмечается увеличение случаев физических перегрузок в структуре ВПФ с 10,5% до 25,0%, соответственно.

Особенностью структуры ВПФ профессиональных заболеваний за 2021 г. по сравнению с 2020 г. является отсутствие химических и биологических ВПФ структуре ВПФ у больных профессиональными заболеваниями работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России в 2021 г. (без учреждений Госкорпорации «Росатом») на первом ранговом месте находится инфи-

цированный материал и материал, зараженный или подозрительный на зараженность микроорганизмами 1-2 групп патогенности (опасности) 32,5%, на втором – физические перегрузки (физическая динамическая нагрузка, масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную, стереотипные рабочие движения, статическая нагрузка, рабочая поза, наклоны корпуса, перемещение в пространстве) 29,3%, на третьем – производственный шум 28,5% (таблица). Вместе это составляет 89,5% от всех вредных производственных факторов за 2021 г.; сумма аналогичных показателей за 2020 г. определяется в 77,3%.

В структуре ВПФ за 2021 г. биологические факторы составляют 33,3% (в 2020 г. – 16,7%), физические 32,6% (в 2020 г. – 39,4%), тяжелые физические нагрузки 29,3% (в 2020 г. – 22,7%) и химические факторы 4,8% (в 2020 г. – 22,7%). Таким образом, констатируется изменение структуры ВПФ вследствие изменения удельного веса биологического и химического ВПФ (табл. 8).

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России не располагает демографическими данными (числен-

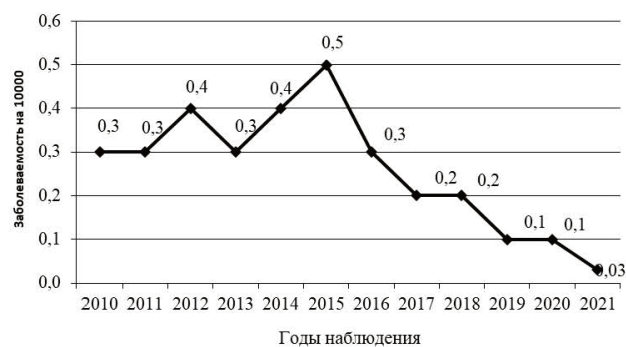


Рис. 21. Динамика заболеваемости профессиональными шумовыми эффектами внутреннего уха у работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» 2010-2021 гг.

Fig. 21. Dynamics of the incidence of occupational noise effects of the inner ear among employees of enterprises and organizations of the State

ность работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России, и их ведомственной принадлежности, кроме Госкорпорации «Росатом»), поэтому информация по Судпрому и Химпрому представлена числом зарегистрированных больных профессиональными болезнями за отчетный год (табл. 9, 10).

На предприятиях корпорации «Роскосмос» зарегистрированы два профессиональных диагноза нейросенсорной тугоухости и один «Воздействие вибрации».

При работе ОРПРОФИ продолжают выявляться следующие ошибки заполнения Извещений об установлении заключительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления) и Актов о случае профессионального заболевания (отравления):

#### Таблица 5

**Структура вредных факторов работы у больных профессиональными заболеваниями работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России в 2021 г. (без предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом»)**

**The structure of harmful factors of work in patients with occupational diseases of employees of enterprises and organizations serviced by healthcare institutions of the FMBA of Russia in 2021 (without enterprises and organizations of the Rosatom State Corporation)**

№	Наименование фактора	Количество	Удельный вес %
1	Инфицированный материал и материал, зараженный или подозрительный на зараженность микроорганизмами 1-2 групп патогенности (опасности)	40	32,5
2	Физические перегрузки (физическая динамическая нагрузка, масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную, стереотипные рабочие движения, статическая нагрузка)	36	29,3
3	Производственный шум	35	28,5
4	Локальная вибрация	4	3,3
5	Аллергены	2	1,6
6	Сероводород	2	1,6
7	Аэрозоли преимущественно фиброгенного и смешанного типа действий	1	0,8
8	Асбесты природные (хризотил, антофиллит, актинолит, тремолит, магнезиарфведсонит), синтетические, а также смешанные асбестопородные пыли, асбестоцемент, асбестобакелит, асбесторезина	1	0,8
9	Грибы-продуценты, белково-витаминные концентраты (БВК), кормовые дрожжи, комбикорма	1	0,8
10	Ионизирующие излучения. Радиоактивные вещества и другие источники ионизирующих излучений	1	0,8
	Всего::	123	100,0

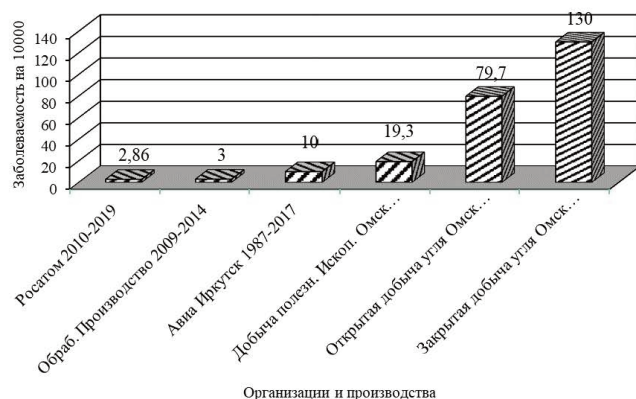


Рис. 22. Заболеваемость профессиональными болезнями работников некоторых отраслей промышленности РФ  
Fig. 22. Incidence of occupational diseases of workers in some industries of the Russian Federation

1. Не заполняется пункт "ведомственная принадлежность" предприятий и организаций, места работы больного.
2. Наименование диагнозов болезней, указанных в Извещениях и Актах, не соответствуют утвержденному перечню профессиональных заболеваний.
3. Указывается несколько диагнозов в одной строке Извещения, где должен указываться только один диагноз.
4. Указываются сопутствующие заболевания вместе с диагнозом профессионального заболевания.
5. Предоставление документации на бумажных носителях в неполном комплекте: отсутствие Извещения или Акта.

Для исключения данных ситуаций представляется целесообразным:

Таблица 6

**Число зарегистрированных диагнозов профессиональных болезней у работников всех предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России в 2021 г. и их структура**

**The number of registered diagnoses of occupational diseases among employees of all enterprises and organizations serviced by health institutions of the FMBA of Russia in 2021 and their structure**

Диагноз	МКБ-10	МКБ-10	Количество диагнозов	Удельный вес %
Новая коронавирусная инфекция	T75.8	T75.8	40	28,6
Шумовые эффекты внутреннего уха	H90.3	H90.3	38	27,1
Заболевания опорно-двигательного	M19.8	M77.1	23	16,4
Заболевания нервной системы и органов чувств	G56.0	G62.9	21	15
Онкозаболевания (ЗНО)	C16.9	C91.1	5	3,6
Болезни, вызванные вибрацией	T75.2	T75.2	5	3,6
Интоксикации	T59.6	T59.6	1	0,7
Хронический бронхит	J44.8	J44.8	1	0,7
Астма	J45.0	J45.0	1	0,7
Прочие заболевания	B23.8	V19.8	5	3,6
Всего	B23.8	V19.8	140	100,0

- при заполнении Извещений и Актов использовать инструкции по их заполнению с соблюдением правильного указания диагнозов, количества диагнозов, правильного указания вредных производственных факторов и т.д.
- в 10-дневный срок после оформления Акта исследования случая профессионального заболевания отправлять копии Извещений и Актов в ФМБЦ

Таблица 7

**Структура вредных факторов работы у больных профессиональными заболеваниями работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» в 2021 г.**

**The structure of harmful factors of work in patients with occupational diseases of employees of enterprises and organizations of the Rosatom State Corporation in 2021**

№	Наименование фактора	Количество	Удельный вес %
1	Ионизирующие излучения. Радиоактивные вещества и другие источники ионизирующих излучений	4	33,3
2	Производственная вибрация	4	33,3
3	Физические перегрузки (физическая динамическая нагрузка, масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную, стереотипные рабочие движения, статическая нагрузка, рабочая поза, наклоны корпуса, перемещение в пространстве)	3	25,0
4	Производственный шум	1	8,3
	Всего:	12	100,0

им. А.И. Бурназяна ФМБА России, не дожидаясь конца календарного года.

В целях проведения более детальной сравнительной аналитики остается важным вопрос получения информации о количестве обслуживаемого контингента на предприятиях, прикрепленных для медицинского обслуживания к медицинским учреждениям ФМБА России и их ведомственной принадлежности (кроме Госкорпорации «Росатом»).

В целях реализации требований Федерального закона от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии», Федерального закона от 08.03.2011 № 35-ФЗ «Устав о дисциплине работников организаций, эксплуатирующих особо радиационно опасные и ядерно опасные производства и объекты в области использования атомной энергии», приказ Минздрава России от 28.07.2020 № 749н, приказа Минздрава России № 29н от 28.01.2021 в медицинских организациях ФМБА России созданы лаборатории и кабинеты психофизиологического обследования.

Основной целью психофизиологического обследования работников объектов использования атомной энергии является выявление лиц, психофизиологические характеристики которых свидетельствуют о низком уровне функционального состояния центральной нервной системы, что обуславливает риски развития внештатных ситуаций по вине человеческого фактора и является показанием к проведению профилактических реабилитационных мероприятий в рамках программы сохранения профессионального долголетия.

С 2018 года главный внештатный специалист-профпатолог ФМБА России осуществляет ежегодный сбор и анализ результатов деятельности подразделений ПФО ФМБА России.

В настоящий момент система психофизиологического обследования ФМБА России насчитывает 35 медицинских организаций: 20 лабораторий (отделений) и 15 кабинетов ПФО. В указанных подразделениях работает 59 медицинских психологов (рис. 23).

ПФО проводится посредством автоматизированных аппаратно-программных комплексов (за исключением ФГБУЗ МСЧ № 100, ФГБУЗ МСЧ № 174). 14 медицинских организаций ФМБА России используют специализированный комплекс АПК ПФС



Таблица 8

**Структура вредных факторов работы у больных профессиональными заболеваниями работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России в 2021 г. (без предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом»)**  
**The structure of harmful factors of work in patients with occupational diseases of employees of enterprises and organizations serviced by healthcare institutions of the FMBA of Russia in 2021 (without enterprises and organizations of the Rosatom State Corporation)**

№	Наименование фактора	Количество	Удельный вес %
1	Материалы, зараженные или подозрительные на зараженность микроорганизмами 1-2 групп патогенности (опасности)	40	32,5
2	Физические перегрузки (физическая динамическая нагрузка, масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную, стереотипные рабочие движения, статическая нагрузка)	36	29,3
3	Производственный шум	35	28,5
4	Локальная вибрация	4	3,3
5	Аллергены	2	1,6
6	Сероводород	2	1,6
7	Аэрозоли преимущественно фиброгенного и смешанного типа действий	1	0,8
8	Асбесты природные (хризотил, антофиллит, актинолит, тремолит, магнезиарфведсонит), синтетические, а также смешанные асбестопородные пыли, асбестоцемент, асбестобакелит, асбесторезина	1	0,8
9	Грибы-продуценты, белково-витаминные концентраты (БВК), кормовые дрожжи, комбикорма	1	0,8
10	Ионизирующие излучения. Радиоактивные вещества и другие источники ионизирующих излучений	1	0,8
	Всего:	123	100,0

Таблица 9

**Динамика распределения диагнозов профессиональных заболеваний, зарегистрированных у работников предприятий Судпрома**  
**Dynamics of the distribution of diagnoses of occupational diseases registered with employees of the Sudprom enterprises**

Год	Количество диагнозов	Отравления	Заболевания				Инттоксикация	Вибрационная болезнь	Прочие заболевания
			нервной системы	лор. органов	органов дыхания	опорно-двигательного аппарата			
2009	77	0	5	38	2	7	2	21	1
2010	73	3	8	32	0	0	0	17	0
2011	12	0	1	5	1	1	2	0	2
2012	30	0	2	15	6	0	0	3	4
2013	68	0	17	31	3	13	0	3	1
2014	58	0	12	20	4	18	0	2	2
2015	65	0	6	27	5	21	0	5	1
2016	68	0	11	18	3	29	3	3	1
2017	31	0	11	4	2	12	0	2	0
2018	39	0	3	18	3	14	0	1	0
2019	73	0	7	60	1	4	0	1	0
2020	32	0	9	14	2	7	0	0	0
2021	70	0	18	29	2	19	0	0	2

«Контроль» разработанный специалистами ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 19 медицинских организаций ФМБА России используют комплексы ПФО иных производителей: МСЧ 4 – Модуль сохранения критически важных знаний

и психофизиологической поддержки персонала АЭС, ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России – "Человеческий фактор на АС", ЦМСЧ 38, ЦМСЧ 58 – НС-психотест, ММЦ – ЭСМО ООО "Квазар", ПОМЦ, – ЭСМО ПФО, МСЧ 38- ЭСМО ООО "Ква-

Таблица 10

**Динамика распределения диагнозов профессиональных заболеваний, зарегистрированных у работников предприятий Химпрома**  
**Dynamics of distribution of diagnoses of occupational diseases registered with employees of chemical industry enterprises**

Год	Количество диагнозов	Отравления	Заболевания				Интоксикация	Вибрационная болезнь	Прочие заболевания
			нервной системы	лор. органов	органов дыхания	опорно-двигательного аппарата			
2009	46	0	8	2	10	15	5	0	6
2010	12	9	0	0	0	0	0	0	0
2011	56	0	1	6	1	0	47	0	1
2012	13	0	1	1	2	0	8	0	1
2013	26	0	8	6	2	1	8	0	1
2014	30	6	2	5	0	1	15	0	1
2015	24	7	0	4	4	2	14	0	0
2016	15	0	2	5	1	1	6	0	0
2017	19	0	0	8	0	0	10	1	0
2018	21	0	0	14	1	0	6	0	0
2019	13	0	0	6	1	0	6	0	0
2020	15	9	0	6	0	0	0	0	0
2021	4	0	0	2	0	1	1	0	0

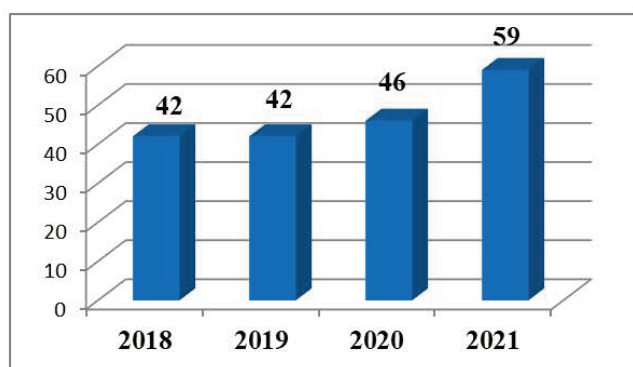


Рис. 23. Динамика количества медицинских психологов в подразделениях ПФО ФМБА России  
 Fig. 23. Dynamics of the number of medical psychologists in the air defense units of the FMBA of Russia

зар", ЦМСЧ 120 – АПК "ЭДИС ПВХ", Тольяттинская больница филиал №1, Самарская больница филиал № 3 – Комплекс аппаратно-программный "БОСЛАБ", КБ 51 – АПК «МУЛЬТИПСИХОМЕТР», ЦМСЧ 28 – УПФТ-1/30 «Психофизиолог», ЭСМО тестовая версия, ФСНКЦ – УПФТ-1/30 «Психофизиолог», ЭСМО тестовая версия, "БОС-ТЕСТ Профессиональный", НС-психотест, МСЧ 135, ЦМСЧ 15, ЮОМЦ – ЭСМО ООО "Квазар", КБ 33- УПП REA-B-IPPK-6 (ИППК-6), КБ 85, МСЧ 125 – УПФТ-1/30-"ПСИХОФИЗИОЛОГ", ФНКЦ – НС-психотест.

В 2021 г. проведено 43781 психофизиологических обследований (2020 г. – 11523, 2019 г. – 10309, 2018 г. – 6776), по итогам которых выявлено 2270

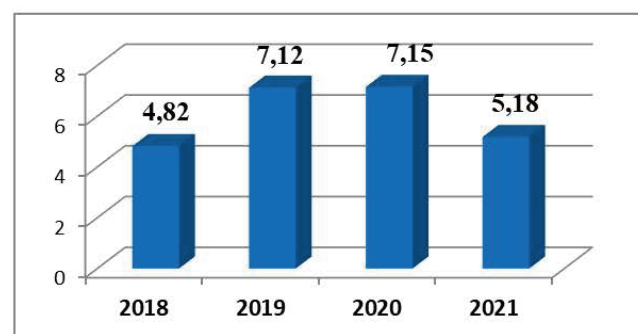


Рис. 25. Доля лиц с психофизиологическими противопоказаниями по результатам ПМО  
 Fig. 25. The proportion of persons with psychophysiological contraindications according to the results of PMO

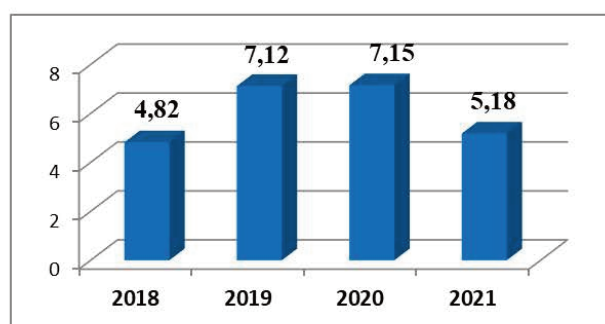


Рис. 24. Динамика количества работников прошедших ПФО в медицинских организациях ФМБА России  
 Fig. 24. Dynamics of the number of employees who have passed the PFD in medical organizations of the FMBA of Russia

случаев психофизиологических противопоказаний (2020 г. – 824, 2019 г. – 735, 2018 г. – 327). Частота психофизиологических противопоказаний в 2021 г. – 5,18 на 100 работников (2020 г. – 7,15, 2019 г. – 7,12; 2018 г. – 4,82) (рис. 24 25).

Реализуются мероприятия по внедрению предсменных психофизиологических обследований. Специалистами КБ № 51 ФМБА России в 2021 году проведено 14994 предсменных ПФО. В ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России ведутся работы по созданию инновационных комплексов предсменного контроля, объединяющих функционал медицинского и психофизиологического обследования, включая технологии «Вибрастафф», «Прогноз», «Барьер».

В рамках организационно-методического сопровождения системы ПФО ФМБА России специалистами ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России разработан ряд методических рекомендаций, утвержденных ФМБА России в 2010, 2015, 2017, 2018, 2019 гг.

Мероприятия планируемые к реализации в рамках развития системы службы профпатологии ФМБА России:

- в целях предупреждения профессиональной заболеваемости и сохранения профессионального долголетия внедрение в практику периодических медицинских осмотров процессов формирования групп риска развития медицинских противопоказаний и хронических профессиональных заболеваний согласно утвержденным методическим рекомендациям ФМБА России;
- развитие сети центров профпатологии ФМБА России для реализации требований приказа Минздрава России от 28 января 2021 г. № 29н о проведении периодических медицинских осмотров отдельных категорий работников 1 раз в 5 лет в центрах профпатологии;
- разработка и внедрение автоматизированной системы отчетности о деятельности Центров профпатологии ФМБА России и подразделений ПФО;
- развитие сети подразделений психофизиологического обследования на базе медицинских организаций ФМБА России с унификацией методологических подходов процедуре обследования, вынесения экспертных решений и программ реабилитации согласно утвержденным методическим рекомендациям ФМБА России.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 22.04.2022. Принята к публикации: 28.05.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 22.04.2022. Accepted for publication: 28.05.2022.

DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-18-21

А.С. Самойлов, Н.В. Рылова, М.Н. Величко, А.В. Бодров, А.В. Штурмин

## ПРИМЕНЕНИЕ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Бодров Антон Владимирович: Bodroff.Antoha@yandex.ru

### Резюме

Целью данного литературного обзора стало проведение метаанализа по применению метода биоимпедансометрии в клинической практике. Для поиска материалов использовались ресурсы MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, eLIBRARY с 2010 по 2021 год. Терминами включения в критерии поиска были “биоимпедансный анализ”, “гидратация”, “состав тела”, “биоимпедансометрия”. В результате поиска было найдено 833 статьи. Исследования показывают, что наблюдение отклонение от нормы такого показателя как количество воды в организме (общая, внеклеточная и внутриклеточная), считается одним из ключевых факторов, который используется при биоимпедансометрии в клинической практике. Аномальные сдвиги в жидкости организма являются наиболее важными показателями, которые можно использовать для оценки здоровья человеческого организма.

**Ключевые слова:** биоимпедансный анализ, гидратация, состав тела, биоимпедансометрия

**Для цитирования:** Самойлов А.С., Рылова Н.В., Величко М.Н., Бодров А.В., Штурмин А.В. Применение биоимпедансного анализа в клинической практике: обзор литературы//Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 3. С. 5–10. DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-18-21

DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-18-21

A.S. Samoilov, N.V. Rylova, M.N. Velichko, A.V. Bodrov, A.V. Sturmin

## APPLICATION OF BIOIMPEDANCE ANALYSIS IN CLINICAL PRACTICE: LITERATURE REVIEW

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Bodrov Anton Vladimirovich: Bodroff.Antoha@yandex.ru

### Abstract

The purpose of this literature review was to conduct a meta-analysis on the application of the bioimpedance measurement method in clinical practice. MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, and eLibrary resources were used to search for materials from 2010 to 2021. The terms of inclusion in the search criteria were “bioimpedance analysis”, “hydration”, “body composition”, “bioimpedance measurement”. As a result of the search, 833 articles were found. Studies show that the observation of a deviation from the norm of such an indicator as the amount of water in the body (total, extracellular and intracellular) is considered one of the key factors that is used in bioimpedance measurement in clinical practice. Abnormal shifts in the body fluid are the most important indicators that can be used to assess the health of the human body.

**Keywords:** bioimpedance analysis, hydration, body composition, bioimpedance measurement

**For citation:** Samoilov AS, Rylova NV, Velichko MN, Bodrov AV, Sturmin AV. Application of Bioimpedance Analysis in Clinical Practice: Literature Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.3:5-10. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-18-21

### Введение

Биоимпедансный анализ состава тела (БИА) – неинвазивная медицинская диагностическая технология комплексной оценки состава человеческого тела. В качестве исходных данных используются результаты антропометрических измерений таких как рост, вес, окружность талии, окружность бёдер, а также измерений параметров электрической проводимости тела человека. БИА основан на наличии объективных и устойчивых закономерностей. Эти закономерности вытекают как из физических моделей тела или его сегментов, так и из статистических зависимостей между антропометрическими, физическими и другими переменными, характеризующими человеческий организм [1,2].

Биоимпеданс или биологический импеданс – это способность биологической ткани препятствовать электрическому току. [3]. Суть метода заключается

в первую очередь в оценке количества жидкости в биообъекте, так как именно жидкая среда создает активную составляющую проводимости [1,2,3]. Термин «биоимпеданс» стал общепринятым в зарубежных публикациях второй половины 20 века для характеристики электрических свойств биологических объектов, имеющих клеточную структуру. Отправной точкой в истории изучения биоимпедансного анализа принято считать 1880 год, когда В.Томсон в своих работах впервые освещал тему электрической проводимости биологических объектов. В 1940 г. К. Коул предложил уравнения, описывающие частотные свойства импеданса биологических тканей. Впервые на практике для анализа водных секторов состава тела человека БИА использовал французский анестезиолог А. Томассет в начале 1960-х годов. В последствие он же предложил оценку общей и внеклеточной жидкости организма с использова-

нием частот 100 и 1 кГц на основе модели Коула. В 1969 г. Э.Хоффер с соавторами установил высокую корреляцию между общей водой организма (ОВО), безжировой массой тела (БМТ), жировой массой (ЖМ) и импедансом тела. В последующие годы Джафрин с соав. провел исследование и сделал вывод о том, что технически анализатор биоимпеданса должен использовать частотный диапазон от 5 до 1000 кГц. Российская история исследований и разработок в области биоимпедансного анализа связана с Б.Н.Тарусовым. Его первые работы были опубликованы в 1930-х годах, тогда же начался выпуск биоимпедансной аппаратуры для оценки приживаемости трансплантатов на основе данных об их электрической проводимости.

Таким образом, опыт применения биоимпедансного анализа для изучения проводимости различных тканей человеческого тела насчитывает более 70 лет [1,2,3].

Для измерения импеданса биологических объектов требуется специальное устройство – биоимпедансный анализатор. Первые серийные устройства появились в конце 70-х годов в США. На данный момент насчитывается более 100 тысяч моделей БИА. Их можно разделить по методу исследования. Существует две техники измерения в зависимости от прибора. При первом методе исследования врач вносит данные пациента такие как: возраст, пол и антропометрические данные (рост, вес, обхват талии, бедер, окружность запястий). Процедура оценки состава тела проводится в положении пациента лёжа на спине. К его конечностям подключаются электроды, через которые подаётся переменный ток малой мощности. При втором методе исследование проводится в вертикальном положении. По нашему мнению, методика измерения в положении лёжа на спине более точная в связи с более равномерным распределением жидкости в организме.

Существует классификация в зависимости от частот, используемых при измерении. Выделяют интегральный одночастотный, интегральный многочастотный, включая биоимпедансную спектроскопию, а также сегментарные методы (одночастотные и многочастотные) [1,2,3]. Интегральный одночастотный метод – даёт оценку состава всего тела, измерения производятся на одной частоте. Эта частота принята равной 50 кГц. Данный метод используется уже более 20 лет. Измерительные электроды располагаются на запястье правой верхней конечности и в области голеностопного сустава правой нижней конечности. При многочисленных исследованиях интегральный одночастотный метод хорошо зарекомендовал себя. Было доказано, что имеются значимые корреляции величин безжировой массы тела и общей воды конечностей и туловища, которые позволяют получать оценку для всего тела. Отношение ВКЖ (внутриклеточной жидкости)/ОВО изменяется в узких пределах, следовательно, возможно получить оценку ОВО на частоте 50 кГц, хотя известно, что при такой частоте ток лишь частично проникает в клетку [2,3,4]. При интегральных многочастотных методах измерения ведутся на двух и более частотах. Основная цель

этого метода — оценить содержание ОВО и ВКЖ в теле человека с большей достоверностью, чем это позволяет одночастотный метод [1,2]. Для определения объема внеклеточной жидкости ВКЖ необходимо измерять импеданс на постоянном токе с максимально низкой частотой, так как в этом случае клеточные мембраны остаются непроницаемыми, и внутриклеточная жидкость не влияет на результат измерения. С ростом частоты реактивное сопротивление емкости уменьшается, и все большая часть тока проникает внутрь клеток, так что в результате измерения все больший вклад вносит внутриклеточная жидкость. Измерения на нулевой и бесконечно большой частотах реализовать невозможно, поэтому в биоимпедансных анализаторах или используют достаточно низкую частоту для измерения ВКЖ, или достаточно высокую частоту для измерения ОВО, или аппроксимируют значения результатам измерений импеданса на нескольких частотах (метод биоимпедансной спектроскопии) [1,3]. Из этого следует, что при оценке содержания общей воды в организме и внеклеточной воды многочастотный метод биоимпеданса будет давать более точные результаты, чем одночастотный. Однако, стоит заметить, что на сегодня не существует стандартных частот для ОВО и ВКЖ. Для того, чтобы оценить общую воду организма необходимо производить измерения с частотой тока как можно выше, а для оценки внеклеточной жидкости организма используют ток с наименьшей частотой. Сегментарный биоимпедансный анализ позволяет исследовать состав отдельного сегмента человеческого тела. Как правило данными сегментами являются верхние или нижние конечности, голова или туловище. Также можно сузить область исследования до более мелких сегментов (например, коленный сустав). С уменьшением размеров исследуемых участков сегментарный анализ переходит в локальный. Используя метод сегментарного исследования тела, мы можем получить данные для интересующей нас конечности (например, оперированный коленный сустав), а также сравнить его с контралатеральным здоровым сегментом. При этом методика измерения не отличается от стандартной методики исследования всего тела.

### Материалы и методы

Проводился поиск статей в электронных базах данных MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, eLibrary, опубликованных в период с 2010 по 2022 год, по следующим ключевым словам: биоимпедансный анализ, гидратация, состав тела, биоимпедансометрия. Материалы опубликованных исследований были изучены и проанализированы. Особый интерес вызвали исследования по анализу водного состава организма в различных областях клинической медицины.

### Результаты исследования

При поиске материалов мы обнаружили 833 статьи. Биоимпедансный анализ стал привычным методом в практике спортивных врачей для оценки эффективности восстановительного лечения спортсменов, а также их готовности к соревнованиям

[1,5,6,7]. Также БИА стал незаменимым методом при изучении результатов лечения в практике врачей диетологов и эндокринологов. Специалисты в данных областях используют биоимпедансометрию для определения нутритивного статуса пациента и мониторинга эффективности диетических мероприятий при лечении ожирения и диабета.

В последнее время БИА все чаще используются в различных клинических специальностях в качестве диагностического метода и для мониторинга, позволяющего получать оперативную информацию о состоянии пациента и на ее основе планировать или корректировать лечение [8]. Большой интерес представляет оценка и анализ водного состава организма, а также его изменение. Биоимпедансометрия широко используется в практике врачей анестезиологов и реаниматологов (с помощью биоимпедансного анализа предложен индекс гидратации больного, на основе которого можно оценивать нарушение объемов клеточной и внеклеточной жидкости) [9].

Метод исследования состава тела активно внедряется при изучении результатов лечения пациентов кардиологического и нефрологического профиля. Застой жидкости в организме (гипергидратация) является тяжелейшим осложнением у данных пациентов. Клиническая оценка и биохимический анализ не всегда дают объективные показатели о водном балансе больного. Биоимпедансный анализ позволяет проводить неинвазивную и точную оценку гидратационного статуса пациента. Этот метод был изучен при различных состояниях при сердечно – почечных синдромах, особенно при острой и хронической сердечной недостаточности, а также при хронической болезни почек и терминальной почечной недостаточности. Используемый в сочетании со стандартной клинической оценкой и биомаркерами, такими как натрийуретические пептиды, БИА полезен при проведении фармакологической и ультрафильтрационной терапии [10]. Использование биоимпедансного анализа для оценки гидратации у пациентов с острым повреждением почек доказывают свою эффективность. Исследования показали, что биоимпедансометрия помогает выявить гипергидратированных пациентов, несмотря на нормоволемию или гиповолемию. Важно отметить тенденцию к повышению летальности у гипергидратированных пациентов [10,11].

Есть исследования в флебологии, в которых при помощи биоимпеданса производили оценку результатов лечения отека ног при венозной недостаточности с помощью ботинка Унны [12]. При оценке результатов лечения лимфедемы биоимпеданс показал высокую чувствительность к измерениям объема внеклеточной жидкости, что даёт возможность долгосрочного мониторинга за лимфедемой [13].

Биоимпедансный анализ используется у пациентов на гемодиализе и перитонеальном диализе. Частое осложнение после данных процедур это гипергидратация или перегрузка объемом или наоборот гипогидратация. Разработано несколько коэффициентов, а также выведены соотношения для оценки жидкости в организме в том числе внеклеточной. Контроль этих показателей помогает избе-

жать артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка, которые в свою очередь влияют на смертность от сердечно сосудистых заболеваний у пациентов, находящихся на диализе [14, 15].

При изготовлении протезов нижних конечностей БИА используют для определения прилегания протеза. После проведенной ампутации на стыке конечности и впадины протеза может создаваться чрезмерная нагрузка, которая травмирует мягкие ткани. Эта нагрузка возникает в следствие ежедневного изменения объема, происходящего в результате дисбаланса между жидкостью, поступающей и покидающей культю ампутированной конечности. Исследователи контролировали объемы жидкости в культе в лабораторных условиях, чтобы получить данные по размерам комплектующих и избежать чрезмерного давления на культю. В связи с этим была разработана стационарная система анализа биоимпеданса для мониторинга пациентов с транс-тибиальной ампутацией ног [16].

В онкологии есть исследования, с помощью которых появилась возможность различать опухоли молочной железы. Разработаны диагностические критерии, благодаря которым, в 70% случаев диагноз злокачественной опухоли молочной железы был поставлен на ранних стадиях заболевания [17].

Векторный биоимпедансный анализ (BIVA) используется для мониторинга состояния пациентов с болезнью Денге. Денге - распространенная инфекция, переносимая членистоногими в тропических регионах мира, с 500 000 случаев и примерно 12 000 смертей в год. Мониторинг в режиме реального времени и точная диагностика тяжести инфекции Денге необходимы для подбора эффективного лечения данного заболевания. Были установлены векторные смещения в зависимости от тяжести состояния пациентов с Денге. Результаты этого исследования подтверждают, что BIVA является новым подходом к классификации тяжелых и нетяжелых госпитализированных пациентов с данной патологией. Однако, необходимы дальнейшие исследования для определения эталонных измерений для всех возрастных групп, включая детей и пожилых людей [18].

Все вышеупомянутые исследования доказывают эффективность применения биоимпедансного анализа в клинической практике. На наш взгляд возможности БИА являются ещё более перспективными в различных клинических специальностях.

### Выводы

Метод биоимпедансного анализа человеческого тела используется всё чаще в клинической практике врачей различных специальностей. Преимущество БИА перед другими методами – это неинвазивность, которая даёт возможность проводить большое количество исследований без вреда для пациента; мобильность; относительно недорогая стоимости проведения процедуры. Метод анализа состава человеческого тела имеет большие перспективы, однако требует дальнейшего изучения, а также клинических исследований в различных медицинских специальностях.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г. и др. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.
2. Николаев Д.В., Щелькалина С.П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. 152 с.
3. Khalil S.F., et al. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases // *Sensors* (Basel). 2014. V.14, No. 6. P. 10895-10928. doi:10.3390/s140610895.
4. Петрушова О.П., Аллакин Ю.А., Пашин А.А., Васильев А.В. Использование биоимпедансометрии и оценки технико-тактических характеристик в текущем и этапном комплексном обследовании спортсменов // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2014. № 5-1(24). С. 26-28.
5. Рылова Н.В., Жолинский А.В., Биктимирова А.А. Метаболизм карнитина и максимальное потребление кислорода у юных спортсменов // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019. Т.64, № 5. С. 209-214.
6. Трушина Э.Н., Выборнов В.Д., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Солнцева Т.Н., Тимонин А.Н., Зилова И.С., Раджабкadiев Р. М. Эффективность использования аминокислот с разветвленной цепью (ВСАА) в питании спортсменов-единоборцев // *Вопросы питания*. 2019. Т.88, № 4. С. 48-56.
7. Рылова Н.В. Актуальные аспекты изучения состава тела спортсменов // *Казанский медицинский журнал*. 2014. Т.95, № 1. С. 108-111.
8. Перевошчикова Н.К., Селиверстов И.А., Дракина С.А., Черных Н.С. Биоимпедансный анализ в клинической практике // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2021. № 3. С. 11-20. doi: 10.24412/2686-7338-2021-3-11-20.
9. Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Симонова А.Ю., Ельков А.Н., Капитанов Е.Н., Николаев Д.В. Оценка водного баланса у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами // *Общая реаниматология*. 2010. Т.6, № 6. С. 34. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-6-34>.
10. Aspromonte N., Cruz D.N., Ronco C., Valle R. Role of Bioimpedance Vectorial Analysis in Cardio-Renal Syndromes // *Semin Nephrol*. 2012. V.32, No. 1. P. 93-99. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.11.012.
11. Karpavičiūtė J., Skarupskienė I., Balčiūviene V., Vaičiūnienė R., Žiginskienė E., Bumblytė I.A. Assessment of Fluid Status by Bioimpedance Analysis and Central Venous Pressure Measurement and Their Association with the Outcomes of Severe Acute Kidney Injury // *Medicina* (Kaunas). 2021. V.57, No. 6. P. 518. doi:10.3390/medicina57060518.
12. Cardoso L.V., de Fátima Guerreiro Godoy M., Czorny R.C.N., Pereira de Godoy J.M. Using Bioelectrical Impedance Analysis to Compare the Treatment of Edema with the Unna's Boot and Noncompression in Individuals with Venous Ulcers // *J. Vasc. Nurs.* 2019. V.37, No. 1. P. 58-63. doi:10.1016/j.jvn.2018.11.003.
13. Cho K.H., Han E.Y., Lee S.A., Park H., Lee C., Im S.H. Feasibility of Bioimpedance Analysis to Assess the Outcome of Complex Decongestive Therapy in Cancer Treatment-Related Lymphedema // *Front Oncol*. 2020. No. 10. P. 111. doi:10.3389/fonc.2020.00111.
14. Zhu F., Abbas S.R., Bologna R.M., Levin N.W., Kotanko P. Monitoring of Intraperitoneal Fluid Volume during Peritoneal Equilibration Testing using Segmental Bioimpedance // *Kidney Blood Press Res*. 2019. V.44, No. 6. P. 1465-1475. doi:10.1159/000503924.
15. Park J.H., Jo Y.I., Lee J.H. Clinical Usefulness of Bioimpedance Analysis for Assessing Volume Status in Patients Receiving Maintenance Dialysis // *Korean J. Intern. Med.* 2018. V.33, No. 4. P. 660-669. doi:10.3904/kjim.2018.197.
16. Hinrichs P., Cagle J.C., Sanders J.E. A Portable Bioimpedance Instrument for Monitoring Residual Limb Fluid Volume in People with Transtibial Limb Loss: A Technical Note // *Med. Eng. Phys.* 2019. No. 68. P. 101-107. doi:10.1016/j.medengphy.2019.04.002.
17. Du Z., Wan H., Chen Y., Pu Y., Wang X. Bioimpedance Spectroscopy Can Precisely Discriminate Human Breast Carcinoma from Benign Tumors // *Medicine* (Baltimore). 2017. V.96, No. 4. P. e5970. doi:10.1097/MD.0000000000005970.
18. Khalil S.F., Mohktar M.S., Ibrahim F. Bioimpedance Vector Analysis in Diagnosing Severe and Non-Severe Dengue Patients // *Sensors* (Basel). 2016. V.16, No. 6. P. 911. doi:10.3390/s16060911.

## REFERENCES

1. Nikolayev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., et al. Bioimpedansnyy Analiz Sostava Tela Cheloveka = Bioimpedance Analysis of Human Body Composition Moscow, Nauka Publ., 2009. 392 p. (In Russ.).
2. Nikolayev D.V., Shchelykalina S.P. Lektzii po Bioimpedansnomu Analizu Sostava Tela Cheloveka = Lectures on Bioimpedance Analysis of Human Body Composition. Moscow Publ., 2016. 152 p. (In Russ.).
3. Khalil S.F., et al. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases. *Sensors* (Basel). 2014;14:6:10895-10928. doi:10.3390/s140610895.
4. Petrushova O.P., Allakin Yu.A., Pashin A.A., Vasilyev A.V. Body Composition Measurement and Estimation of Technical and Tactical Abilities in Current and Stage Complex Inspection of Sportsmen. *Mezhdunarodnyy Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal*. 2014;5-1(24):26-28 (In Russ.).
5. Rylova N.V., Zholinskiy A.V., Biktimirova A.A. Carnitine Metabolism and Maximum Oxygen Consumption in Young Athletes. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64;5:209-214 (In Russ.).
6. Trushina E.N., Vyborno V.D., Riger N.A., Mustafina O.K., Solntseva T.N., Timonin A.N., Ziлова I.S., Radzhabkadiyev R. M. The Efficiency of Branched Chain Aminoacids (BCAA) in the Nutrition of Combat Sport Athletes. *Voprosy Pitaniya = Problems of Nutrition*. 2019;88;4:48-56 (In Russ.).
7. Rylova N.V. Actual Aspects of Studying Athlete's Body Composition. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2014;95;1:108-111 (In Russ.).
8. Perevoshchikova N.K., Seliverstov I.A., Drakina S.A., Chernykh N.S. Biopedance Analysis in Clinical Practice. *Mat i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass*. 2021;3:11-20. doi: 10.24412/2686-7338-2021-3-11-20 (In Russ.).
9. Ilyashenko K.K., Luzhnikov Ye.A., Simonova A.Yu., Yelkov A.N., Kapitanov Ye.N., Nikolayev D.V. Water Balance Estimation in Patients with Acute Poisonings Due to Psychotropic Agents. *Obschchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010;6;6:34. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-6-34> (In Russ.).
10. Aspromonte N., Cruz D.N., Ronco C., Valle R. Role of Bioimpedance Vectorial Analysis in Cardio-Renal Syndromes. *Semin Nephrol*. 2012;32;1:93-99. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.11.012.
11. Karpavičiūtė J., Skarupskienė I., Balčiūviene V., Vaičiūnienė R., Žiginskienė E., Bumblytė I.A. Assessment of Fluid Status by Bioimpedance Analysis and Central Venous Pressure Measurement and Their Association with the Outcomes of Severe Acute Kidney Injury. *Medicina* (Kaunas). 2021;57;6:518. doi:10.3390/medicina57060518.
12. Cardoso L.V., de Fátima Guerreiro Godoy M., Czorny R.C.N., Pereira de Godoy J.M. Using Bioelectrical Impedance Analysis to Compare the Treatment of Edema with the Unna's Boot and Noncompression in Individuals with Venous Ulcers. *J. Vasc. Nurs.* 2019;37;1:58-63. doi:10.1016/j.jvn.2018.11.003.
13. Cho K.H., Han E.Y., Lee S.A., Park H., Lee C., Im S.H. Feasibility of Bioimpedance Analysis to Assess the Outcome of Complex Decongestive Therapy in Cancer Treatment-Related Lymphedema. *Front Oncol*. 2020;10:111. doi:10.3389/fonc.2020.00111.
14. Zhu F., Abbas S.R., Bologna R.M., Levin N.W., Kotanko P. Monitoring of Intraperitoneal Fluid Volume during Peritoneal Equilibration Testing using Segmental Bioimpedance. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44;6:1465-1475. doi:10.1159/000503924.
15. Park J.H., Jo Y.I., Lee J.H. Clinical Usefulness of Bioimpedance Analysis for Assessing Volume Status in Patients Receiving Maintenance Dialysis. *Korean J. Intern. Med.* 2018;33;4:660-669. doi:10.3904/kjim.2018.197.
16. Hinrichs P., Cagle J.C., Sanders J.E. A Portable Bioimpedance Instrument for Monitoring Residual Limb Fluid Volume in People with Transtibial Limb Loss: A Technical Note. *Med. Eng. Phys.* 2019;68:101-107. doi:10.1016/j.medengphy.2019.04.002.
17. Du Z., Wan H., Chen Y., Pu Y., Wang X. Bioimpedance Spectroscopy Can Precisely Discriminate Human Breast Carcinoma from Benign Tumors. *Medicine* (Baltimore). 2017;96;4:e5970. doi:10.1097/MD.0000000000005970.
18. Khalil S.F., Mohktar M.S., Ibrahim F. Bioimpedance Vector Analysis in Diagnosing Severe and Non-Severe Dengue Patients. *Sensors* (Basel). 2016;16;6:911. doi:10.3390/s16060911.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 01.08.2022. **Принята к публикации:** 29.08.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 01.08.2022.. **Accepted for publication:** 29.08.2022

А.М. Борбат, К.А., Павлов

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИФРОВЫХ КОММУНИКАЦИОННЫХ ИНСТРУМЕНТОВ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ КЛИЕНТСКОЙ БАЗЫ КАФЕДРЫ

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Павлов Константин Анатольевич: pavlovkos@gmail.com

### Резюме

В статье представлены возможности и перспективы использования цифровых коммуникационных технологий в образовательном процессе. Описаны возможности подкастинга для как инструмента для профессионального общения и формирования у аудитории представления о профессиональных компетенциях авторов. Также показаны возможности использования видеохостинга для создания и свободного распространения образовательных материалов по специальности. Описаны возможности использования специального программного обеспечения, позволяющего перевести образовательные активности в цифровой дистанционный формат.

**Ключевые слова:** цифровизация, образование, патологическая анатомия

**Для цитирования:** Борбат А.М., Павлов К.А. Опыт использования цифровых коммуникационных инструментов для построения клиентской базы кафедры//Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 3. С. 22–24. DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-22-24

А.М. Borbat, К.А. Pavlov

## Occupational Pathology Service of the FMBA of Russia in 2021

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Vlasova Irina Vladimirovna: i\_v\_vlasova@mail.ru

### Abstract

The article discusses the possibilities and prospects for the use of digital communication technologies in the educational process. The possibilities of podcasting as a tool for professional communication and the formation of familiarity with authors' professional competencies are described. Also discussed the usage of videohosting to create and distribute educational materials for professionals. The possibilities of using special software for digital online education are described

**Keywords:** digitalization, education, pathology

**For citation:** Borbat AM, Pavlov KA. Experience of Using Digital Communication Tools to Build Education Customer Base. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.3:22-24. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-22-24

### Введение

Пандемия COVID-19 послужила триггером для коммуникаций с помощью дистанционных технологий, в том числе, в рамках профессионального общения и образования [1,2]. Значительные ограничения на передвижение побудили даже консервативно настроенных специалистов использовать Интернет, в том числе, в медицине [3–6]. Эти изменения оказались в уже подготовленной почве – в обществе, в том числе профессиональных медицинских сообществах, идет активное обсуждение возможности свободного распространения знаний [7–10]. За последние годы даже в нашей специальности – а врачи-патологоанатомы составляют менее одного процента от общего числа врачей [11,12] – появилось большое количество различных по формату и свободно доступных ресурсов, хотя большинство их них представлено на английском языке.

В Российской Федерации широко распространено мнение о том, что преподаватель и его учебный материал должны быть надежно защищены от копирования и бесконтрольного распространения

[13,14]. Насколько правильна такая стратегия на фоне современной цифровизации и информационной открытости, покажет время. Со своей стороны, мы хотим поделиться опытом сотрудников кафедры патологической анатомии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования и патологоанатомического отделения ФМБЦ им. А.И. Барназяна и продемонстрировать, что профессиональная открытость не ущемляет авторов, а, напротив, позволяет нарастить не только профессиональную репутацию, но и возможности для ее коммерциализации в рамках образовательной работы.

### Открытие коммуникации с профессиональным сообществом

Цикл аудио передач в записи (подкаст) «ПатКаст» выпускается с апреля 2019 года со средней частотой один раз в неделю и в настоящее время насчитывает более ста выпусков со средней продолжительностью 30 минут, в которых три врача-патологоанатома обсуждают различные темы. Основная цель «ПатКа-



ста» – неформальное общение специалистов. Поэтому преобладают выпуски, посвященные обсуждению каких-либо околопрофессиональных тем и интервью с коллегами, в том числе клинических специальностей. Тем не менее, значительную долю занимают образовательные выпуски, сохраняющие разговорный жанр и освещающие лишь отдельные аспекты выбранных тем, без попытки заменить традиционное образование. Такие образовательные выпуски позволяют сформировать у слушателей представление о профессиональных компетенциях преподавателей и сделать осознанный выбор при формировании учебного плана непрерывного медицинского образования. Создание таких аудио-передач не требует существенных затрат для записи и распространения. Более того, использование платформы для видео-конференций Zoom при записи выпусков существенно повысило качество звука в сравнении с микрофоном и импровизированной студией.

### Расширение инструментов и фокус на образование

Следующим этапом взаимодействия с профессиональным сообществом стало создание YouTube канала с аналогичным названием в сентябре 2021 года. Значительным преимуществом видео-сервисов перед аудио-передачами является возможность визуализации. Использование даже статичного изображения, не говоря уже о видео, открывает значительные возможности для обучения патологоанатомов, поскольку микроскопическое изображение является основным объектом при патологоанатомической диагностике. Это позволило создавать полноценный образовательный материал для самостоятельного изучения.

Таким образом, в структуре YouTube канала появились разделы со свободно распространяемым учебным материалом по патологоанатомической диагностике для врачей и онлайн семинары (стримы) для ординаторов и молодых врачей-патологоанатомов. Кроме этого, на канале существует раздел «Кафедра», где представлены анонсы циклов повышения квалификации и видео-инструкции по работе с различными интернет-порталами.

### Изменения в формальном образовании

С началом пандемии COVID-19 циклы повышения квалификации были перенесены в дистанционный формат с использованием платформы Zoom. При проведении очных занятий платформа позволяет выводить внешний вид программы на экран и таким образом демонстрировать цифровые сканированные микропрепараты всем участникам семинара без использования специальных микро-

скопов. Для самостоятельной работы врачей-курсантов используется платформа HistoScan (ООО «БиоВитрум»), где хранение больших по объему цифровых микропрепаратов и доступ к ним осуществляются на бесплатной основе.

Знакомство с цифровыми инструментами при проведении циклов повышения квалификации позволило применить их и к обучению ординаторов. С использованием программного обеспечения «Пайтолоджи» (ООО «Лейкор») был разработан цифровой модуль для изучения поражений молочной железы с теоретическим материалом, значительным объемом практического материала в виде сканированных цифровых микропрепаратов и тестовыми заданиями. Его пилотная реализация во второй половине 2021 года получила высокую оценку как со стороны обучающихся, так и со стороны сотрудников кафедры. В настоящее время цифровой модуль доступен для неограниченного круга специалистов, которые могут пользоваться им для самостоятельного изучения при условии регистрации на образовательном портале университета.

Значительную роль в организации учебного процесса очно-заочных и заочных циклов повышения квалификации играет платформа Moodle, используемая в университете. С ее помощью решаются задачи организации учебного материала из разных источников и дифференцированного доступа обучающихся.

### Заключение

Коммуникация является основой доверительных отношений, и профессиональная коммуникация не является исключением. Любой специалист предпочтет обучение у экспертов, которым он доверяет, и чьи профессиональные компетенции легко верифицируемы. Использование современных интернет-инструментов не только дает широкие возможности для преподавателя, но и является естественным и ожидаемым для молодых специалистов, привыкших к ним еще со школьной скамьи. Игнорирование этого обстоятельства может привести к утрате связи с аудиторией и снижению спроса на образовательные услуги в учреждении.

В подтверждение изложенному хотим отметить, что применение таких инструментов увеличило базу данных рассылки в полтора раза, количество заявок на циклы повышения квалификации прирастает на 20% каждый год, все обучающиеся на кафедре ординаторы знали о возможности и особенностях обучения в ординатуре ФМБЦ им. А.И. Бурназяна из аудио-передач и осознанно выбрали учебное заведение.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Westgarth D. Has the Pandemic Changed the Way we Communicate? // *BDJ in Pract.* 2021. V.34, No. 8. P. 14–18.
2. Lashley M.A., et al. How the Ecology and Evolution of the COVID-19 Pandemic Changed Learning // *Ecology and Evolution.* 2020. V.10, No. 22. P. 12412–12417.
3. Valenti A., et al. The Future of Scientific Conferences in the Era of the COVID-19 Pandemic: Critical Analysis and Future Perspectives // *Ind. Health.* 2021. V.59, № 5. P. 334–339.
4. Honavar S. Physical or Virtual? Or is There a Middle Path? - *Reimagining Medical Conferences in the COVID-19 Era // Indian J. Ophthalmol.* 2021. V.69, No. 3. P. 475.
5. Иванов Д.О. и др. Пандемия коронавирусной инфекции: вызовы высшему медицинскому образованию и реагирование // *Педиатр.* 2020. Т.11, № 3. С. 5–12.
6. Gravas S., et al. Impact of COVID-19 on Medical Education: Introducing Homo Digitalis // *World J. Urol.* 2021. V.39, No. 6. P. 1997–2003.
7. Днепровская Н.В., Шевцова И.В. Открытые образовательные

- ресурсы: современные перспективы // Высшее образование в России. 2019. Т.28, № 8–9. С. 110–118.
8. Зайцева О.В., Воронежская Е.Е. Открытая электронная база данных по нейроморфологии как перспективный ресурс для научных исследований и образовательного процесса // Вестник РФФИ. 2020. № 2. С. 126–134.
  9. Cadogan M., et al. Free Open Access Meducation (FOAM): the Rise of Emergency Medicine and Critical Care Blogs and Podcasts (2002–2013) // Emerg. Med. J. 2014. V.31, No. e1. P. e76–e77.
  10. Celi L.A., et al. The PLOS ONE Collection on Machine Learning in Health and Biomedicine: Towards Open Code and Open Data // PLoS ONE. 2019. V.14, No. 1. P. e0210232.
  11. Александрова Г.А. и др. Состояние и основные задачи развития патолого-анатомической службы Российской Федерации: Отраслевое статистическое исследование за 2020 год / Под ред. Франка Г.А., Стародубова В.И. М: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 95 с.
  12. Märkl B., et al. Number of Pathologists in Germany: Comparison with European Countries, USA, and Canada // Virchows Arch. 2021. V.478, No. 2. P. 335–341.
  13. Головцова И.Г., Мясоедова Д.А. Правовая защита интеллектуальной собственности как драйвер развития образовательной деятельности // Национальные концепции качества: техническое регулирование и стандартизация в развитии цифровой экономики: Сборник материалов и докладов Национальной научно-практической конференции с международным участием / Под ред. Окрепилова В.В., Горбашко Е.А. СПб., 2021. С. 345–350.
  14. Бузова Н.В. Преподаватель как субъект исполнительских прав // Патенты и лицензии. Интеллектуальные права. 2020. № 3. С. 49–55.

## REFERENCES

1. Westgarth D. Has the Pandemic Changed the Way we Communicate? *BDJ in Pract.* 2021;34;8:14–18.
2. Lashley M.A., et al. How the Ecology and Evolution of the COVID–19 Pandemic Changed Learning. *Ecology and Evolution.* 2020;10;22:12412–12417.
3. Valenti A., et al. The Future of Scientific Conferences in the Era of the COVID-19 Pandemic: Critical Analysis and Future Perspectives. *Ind. Health.* 2021;59;5:334–339.
4. Honavar S. Physical or Virtual? Or is There a Middle Path? - Reimagining Medical Conferences in the COVID-19 Era. *Indian J. Ophthalmol.* 2021;69;3:475.
5. Ivanov D.O., et al. The COVID-19 Pandemic: Higher Medical Education Challenges and Responses. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg).* 2020;11;3:5–12 (In Russ.).
6. Gravas S., et al. Impact of COVID-19 on Medical Education: Introducing Homo Digitalis. *World J. Urol.* 2021;39;6:1997–2003.
7. Dneprovskaya N.V., Shevtsova I.V. Prospects for University's Open Educational Resources // *Vyssheye Obrazovaniye v Rossii = Higher Education in Russia.* 2019;28;8–9:110–118 (In Russ.).
8. Zaytseva O.V., Voronezhskaya Ye.Ye. Open Neuromorphological Database as a Promising Resource for Research Investigation and Educational Process. *Vestnik RFFI = RFBR Journal.* 2020;2:126–134 (In Russ.).
9. Cadogan M., et al. Free Open Access Meducation (FOAM): the Rise of Emergency Medicine and Critical Care Blogs and Podcasts (2002–2013). *Emerg. Med. J.* 2014;31:e1:e76–e77.
10. Celi L.A., et al. The PLOS ONE Collection on Machine Learning in Health and Biomedicine: Towards Open Code and Open Data. *PLoS ONE.* 2019;14;1:e0210232.
11. Aleksandrova G.A., et al. Sostoyaniye i Osnovnyye Zadachi Razvitiya Patologo-Anatomicheskoy Sluzhby Rossiyskoy Federatsii. *Otraslevoye Statisticheskoye Issledovaniye za 2020 god = State of Art and Basic Ways of Development of Anatomical Pathology Service in Russia. A Statistical Study for 2020.* Ed. Frank G.A., Starodubov V.I. Moscow Publ., 2021. 95 p. (In Russ.).
12. Märkl B., et al. Number of Pathologists in Germany: Comparison with European Countries, USA, and Canada. *Virchows Arch.* 2021;478;2:335–341.
13. Golovtsova I.G., Myasoyedova D.A. Legal Protection of Intellectual Property as a Driver for the Development of Educational Activities. *Natsionalnyye Kontseptsii Kachestva: Tekhnicheskoye Regulirovaniye i Standartizatsiya v Razvitii Tsifrovoy Ekonomiki = National Concepts of Quality: Technical Regulation and Standardization in the Development of the Digital Economy. Collection of Materials and Reports of the National Scientific and Practical Conference with International Participation.* Ed. Okrepilova V.V., Gorbashko Ye.A. St. Petersburg Publ., 2021. P. 345–350 (In Russ.).
14. Buzova N.V. Teacher as a Subject of Performing Rights. *Patent i Litsenzii. Intellektualnyye Prava.* 2020;3:49–55 (In Russ.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 29.05.2022. **Принята к публикации:** 29.08.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 29.05.2022. **Accepted for publication:** 29.08.2022.

DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-25-40

Е.И. Толстых<sup>1</sup>, П.А. Шарагин<sup>1</sup>, Е.А. Шишкина<sup>1,2</sup>, А.Ю. Волчкова<sup>1</sup>, М.О. Дёгтева<sup>1</sup>

## АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ БАЗИС ДЛЯ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ТРАБЕКУЛЯРНОЙ КОСТИ ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТОХАСТИЧЕСКОГО ПАРАМЕТРИЧЕСКОГО ПОДХОДА

<sup>1</sup>Уральский научно-практический центр радиационной медицины, ФМБА России, Челябинск<sup>2</sup>Челябинский государственный университет, Челябинск

Контактное лицо: Толстых Евгения Игоревна: evgenia.tolstykh@yandex.ru

### Резюме

**Цель:** Создать анатомо-морфологическую основу для стохастической параметрической скелетной дозиметрической модели (SPSD-модели) человека различного возраста, которая включает оценку параметров микроструктуры трабекулярной кости в кроветворных участках скелета человека. Модель необходима для оценок доз на красный костный мозг от остеотропных радионуклидов (<sup>89,90</sup>Sr). Модель создается в рамках дозиметрической поддержки эпидемиологических исследований Южно-Уральских когорт, члены которых проживали на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению 1950-х годов.

**Материалы и методы:** Оценка модельных параметров базируется на сборе и анализе опубликованных данных. Отбор публикаций производили с использованием поисковых систем Интернета: Google, PubMed, Academia, e-library и т.п. Отбирались оригинальные статьи в рецензируемых изданиях, рассматривались атласы, руководства, монографии и диссертации. Собирались информация только о здоровых лицах. Информация касалась оценки следующих параметров трабекулярной кости: толщина трабекул, межтрабекулярное пространство, доля кости в общем объеме ткани, которые оценивались методами гисто-морфометрии и микро-КТ. Для принятия решения о моделировании кости рассматривали данные об активности кроветворения в ней, полученные методом МРТ и ПЭТ.

**Результат:** По результатам анализа опубликованной информации были сформированы файлы первичных данных, содержащих библиографические данные об источнике информации, данные о субъектах исследования и результатах измерений параметров трабекулярной кости. На этой основе были получены средне-популяционные оценки параметров и оценена их вариабельность (стандартное отклонение, коэффициенты вариации). Были проанализированы данные о длительности кроветворения в различных частях скелета и данные о возрастных изменениях микроструктуры. В работе представлено описание полного набора параметров СПSD-модели трабекулярных костей для новорожденных, детей в возрасте 1, 5 и 10 лет, а также для подростков в возрасте 15 лет и взрослых.

**Заключение:** Полученные численные значения используются в качестве входных данных (параметров) для генерирования дозиметрических фантомов в воксельной форме. Наши результаты позволят в будущем рассчитывать коэффициенты конвертации, связывающие удельную активность радионуклидов в ткани-источнике (костные трабекулы) и мощность дозы в ткани-детекторе (красный костный мозг), а также неопределенность этих оценок.

**Ключевые слова:** Дозиметрия, стохастическое моделирование, скелет, красный костный мозг, трабекулярная кость

**Для цитирования:** Толстых Е.И., Шарагин П.А., Шишкина Е.А., Волчкова А.Ю., Дёгтева М.О. Анатомо-морфологический базис для дозиметрического моделирования трабекулярной кости человека с использованием стохастического параметрического подхода // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 3. С. 25–40. DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-25-40

DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-25-40

E.I. Tolstykh<sup>1</sup>, P.A. Sharagin<sup>1</sup>, E.A. Shishkina<sup>1,2</sup>, A.Yu. Volchkova<sup>1</sup>, M.O. Degteva<sup>1</sup>

## Anatomical and Morphological Basis for Dosimetric Modeling of Human Trabecular Bone Using a Stochastic Parametric Approach

<sup>1</sup>Urals Research Center for Radiation Medicine FMBA of Russia, Chelyabinsk<sup>2</sup>Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: Tolstykh Evgenia Igorevna: evgenia.tolstykh@yandex.ru

### Abstract

**Purpose:** To create an anatomical and morphological basis for a Stochastic Parametric Skeletal Dosimetric model (SPSD-model) for a human of different age, which includes an assessment of the parameters of the trabecular bone microstructure in the hematopoietic regions of the human skeleton. The model is necessary to estimate the doses to red bone marrow from osteotropic radionuclides (<sup>89,90</sup>Sr). The model is being created as a part of the dosimetric support for epidemiological studies of the South Ural cohorts, the members of which lived in territories radioactively contaminated in the 1950s.

**Materials and methods:** Estimation of model parameters is based on the collection and analysis of published data. The selection of publications was made using Internet search engines: Google, PubMed, Academia, e-library, etc. Original articles in peer-reviewed publications were selected, atlases, manuals, monographs and dissertations were considered. Information was collected only on healthy individuals. The collected data referred to the following parameters of the trabecular bone: trabecular thickness, intertrabecular space, the proportion of bone in the total tissue volume. The parameters were assessed using histomorphometry and micro-CT. To make a decision about bone modeling, the data on a hematopoietic activity in it, obtained by MRI and PET, were considered.

**Result:** Based on the results of the analysis of published information, primary data files were generated containing bibliographic data on the source of information, data on the subjects of the study and the measurement results of trabecular bone parameters.

On this basis, average population estimates of the parameters were obtained and their variability (standard deviation, coefficients of variation) was estimated. Data on the duration of hematopoiesis in various parts of the skeleton and data on age-related changes in the microstructure were analyzed. The paper presents a description of a full set of parameters of the SPSD model of trabecular bones for newborns, children aged 1, 5 and 10 years, as well as for adolescents aged 15 years and adults.

Conclusion: The obtained numerical values are used as input data (parameters) for generating dosimetric phantoms in voxel form. Our results will make it possible in the future to calculate conversion factors that relate the specific activity of radionuclides in the source tissue (bone trabeculae) to the dose rate in the detector tissue (red bone marrow), as well as the uncertainty of their estimates.

**Keywords:** *dosimetry, stochastic modeling, skeleton, red bone marrow, trabecular bone*

**For citation:** Tolstykh E.I., Sharagin PA, Shishkina E.A., Volchkova AYU, Degteva MO. Anatomical and Morphological Basis for Dosimetric Modeling of Human Trabecular Bone Using a Stochastic Parametric Approach. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.3: 25-40. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-25-40

## Введение

Радиационное воздействие в дозах более 100 мГр на красный костный мозг приводит к увеличению риска радиогенных лейкозов у человека [1, 2]. В частности, избыточный относительный риск лейкоза наблюдался в когортах, члены которых проживали на территориях Южного Урала [2-4], радиоактивно загрязненных в 1950х годах прошлого века вследствие деятельности ПО «Маяк» (первое предприятие по производству оружейного плутония в бывшем Советском Союзе). Основным источником облучения членов когорты были остеотропные бета – излучатели  $^{89,90}\text{Sr}$ , которые накапливаются в костной ткани (минерализованном матриксе) и локально облучают костный мозг, расположенный между костными трабекулами. В рамках дозиметрической поддержки эпидемиологических исследований этих когорт была разработана оригинальная методология стохастического дозиметрического моделирования кости; общее описание которой было представлено в работах [5, 6]. Модель разрабатывалась для расчета дозы облучения красного костного мозга (ККМ, ткань-мишень) от  $^{89,90}\text{Sr}$  в трабекулярной и кортикальной кости (ткань-источник). Участки кости, где происходит гемопоэз и находится ККМ, далее именуется гемопоэтическими костными/скелетными сайтами. Разработанная модель получила название Стохастическая Параметрическая Скелетная Дозиметрическая модель (SPSD). Она позволяет генерировать наборы воксельных вычислительных фантомов костных сегментов на основе задаваемых параметров. В настоящей статье представлена анатомо-морфологическая основа для построения SPSD-модели, включающая оценку модельных параметров микроструктуры трабекулярной кости в кроветворных участках скелета человека.

Построение вычислительных фантомов на основе SPSD моделирования [7, 8] можно кратко описать следующим образом. Гемопоэтические костные сайты (кости или участки кости) разбиваются на небольшие сегменты, которые описываются простыми геометрическими формами, такими как кубоид, цилиндр, конус, и т.д., где кортикальный слой расположен на сторонах, не примыкающих к другому сегменту. Каждый сегмент внутри заполнен спонгиозой, которая рассматривается как единая область, объединяющая костные трабекулы и межтрабекулярное пространство, заполненное ККМ. Спонгиоза моделируется как изотропная трехмерная сетка (каркас) стержневидных трабекул с костным

мозгом между ними. Параметры сетки/каркаса подбираются в соответствии с параметрами микроструктуры трабекулярной кости, которые оцениваются по опубликованным экспериментальным данным. Оцениваются следующие параметры: трабекулярная толщина (Tb.Th), межтрабекулярное пространство (Tb.Sp), доля кости в объеме спонгиозы (BV/TV). Поскольку размеры трабекул в реальных костных структурах значительно варьируют, для моделирования их изменчивости используется множественная деформация каркаса путем изменения положения узлов сетки и толщины стержней [8]. Случайные деформации толщины и положения стержневидных трабекул позволяют добиться «дозиметрической эквивалентности» модельной и реальной микроструктуры.

Стохастическое моделирование переноса излучений в вычислительных фантомах выполняется методом Монте-Карло [7]. Полученные значения представляют собой коэффициенты конвертации удельной активности  $^{89,90}\text{Sr}$  в костной ткани в единицы мощности поглощенной дозы в ККМ (другое название - дозиметрические коэффициенты). Вариация параметров вычислительных фантомов в пределах индивидуальной изменчивости костных параметров позволяет оценить неопределенности коэффициентов конвертации.

Несмотря на то, что трабекулярная структура кости в настоящее время активно изучается, мы не нашли обобщающих опубликованных исследований, которые позволили бы нам оценить средние значения параметров спонгиозы и их вариабельность в участках скелета с активным кроветворением у людей разного возраста. Дозиметрические модели, разработанные МКРЗ, учитывающие параметры спонгиозы, опираются на единичные измерения костей скелета человека по принципу «один возраст – один скелет» [9, 10]. Моделирование также осложняется тем, что параметры трабекулярных структур существенно различаются в разных костях. Опубликованные данные [11] указывают на то, что наблюдается слабая корреляция между параметрами спонгиозы различных частей скелета. То есть каждая кость, содержащая ККМ (каждый гемопоэтический сайт), требует тщательного рассмотрения.

При рождении весь костный мозг можно рассматривать как красный или активный костный мозг. С возрастом, ККМ превращается в неактивный или желтый (жировой) костный мозг. Для целей моделирования следует определить возраст превращения ККМ для

каждого конкретного участка кроветворения. Данные о распределении ККМ по крупным кроветворным участкам были описаны в публикации ICRP 89 [12] и обсуждены в работе [6]. Эти оценки основаны на количественных и качественных гистологических данных о клеточности костного мозга для конкретных костей в зависимости от возраста [13-18]. Однако описанные участки скелета не всегда соответствуют костным сегментам, на которые разделяется гемопоэтический сайт при SPSPD-моделировании. Поэтому одной из задач данного исследования является анализ продолжительности кроветворения в крупных участках скелета (в основном в длинных трубчатых костях) с использованием новейших данных, полученных методами магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Таким образом, целью данной работы является определение численных характеристик трабекулярной кости (Tb.Th; Tb.Sp; BV/TV) в кроветворных участках (сайтах) скелета человека в возрасте 0, 1, 5, 10, 15 лет и взрослые (> 25 лет) на основе опубликованных данных. Для достижения поставленной цели решались следующие конкретные задачи:

- Анализ распределения ККМ в скелете человека в зависимости от возраста;
- Оценка микроструктуры трабекулярной кости в кроветворных участках скелета человека в зависимости от возраста.

### Подходы к отбору и анализу опубликованных данных

Отбор публикаций по нужным темам производили с использованием поисковых систем Интернета: Google, PubMed, Academia, e-library и т.п. Отбирались оригинальные статьи в рецензируемых изданиях, атласы, руководства, монографии и диссертации. Кроме того, рассматривались электронные ресурсы, содержащие коллекции рентгеновских снимков [19]. Характеристики микроструктуры (Tb.Th; Tb.Sp; BV/TV) соответствуют стандартной гистологической номенклатуре [20, 21]. По результатам анализа опубликованной информации были сформированы файлы первичных данных, содержащих библиографические данные об источнике информации, данные о субъектах исследования и результатах измерений параметров трабекулярной кости.

### Характеристики обследованных людей

Обследованные люди должны быть описаны авторами как здоровые и/или не имеющие заболеваний костей (бессимптомные кости). Это является необходимым условием для большинства антропологических исследований. Следует отметить, что многие исследования по заболеваниям костей содержат данные о контрольной группе, то есть группе здоровых людей, которые мы также использовали. Для оценки параметров микроструктуры были объединены данные, полученные для людей, живущих в разные периоды

времени, поскольку нет оснований полагать, что микроструктура кости подвержена вековой тенденции.

*Этническая принадлежность* субъектов - европеоиды и/или монголоиды. Выбор этнических групп связан с этнической неоднородностью уральских когорт, для которых была разработана модель SPSPD. Однако мы не проводили количественную оценку веса параметров, основанных на этнической принадлежности.

*Количество исследуемых субъектов.* Исследование должно включать измерения для более, чем одного субъекта; измерения для одного отдельного субъекта могут быть включены при отсутствии других данных и/или если измерялся набор костей (например, набор ребер, позвонков). Взвешивающий коэффициент  $W_N$  учитывает количество ( $N$ ) исследуемых субъектов:  $W_N=1$ , если  $N \geq 25$ ;  $W_N=N/25$ , если  $N < 25$ .

*Возраст детей и подростков:* Следующие возраста были приняты как референтные: новорожденный, 1-год, 5-, 10-, 15- лет. Для *новорожденных* в первую очередь рассматривались опубликованные данные по новорожденным/мертворожденным, если этих данных было недостаточно, то использовали информацию по плоду 38-40 недель и детям до трех месяцев. Для годовалого использовали данные по детям в возрасте от 10 месяцев до двух лет, для других возрастов использовали данные по детям, отличающимся от референтного возраста не более чем на 2 года.

*Возраст взрослых субъектов:* Для анализа трабекулярных микроструктур использовались данные по людям в возрастном диапазоне 20-60 лет для мужчин и 20-50 лет для женщин. В анализ также включали данные для лиц, которые характеризовались как «взрослые». Выбор возрастного диапазона определялся хорошо известными изменениями в параметрах трабекулярной кости вследствие возрастных изменений уровня стероидных половых гормонов. Весовой коэффициент  $W_A=0,75$  применяется, если индивидуальные данные отсутствуют, а верхний предел возрастного диапазона в исследуемой группе превышает 50 лет для женщин и 59 лет для мужчин или возраст был указан как «взрослые». Общий весовой коэффициент для микропараметров равен  $= W_N \times W_A$ .

### Методы оценки параметров трабекулярной кости

Методы измерений трабекулярной кости, используемые авторами в исследованиях, это гистоморфометрия и микро-КТ (разрешающая способность элементов изображения < 40 мкм). Измеренные костные параметры соответствуют общепринятой номенклатуре [20, 21]. Прежде всего рассматривались исследования, описывающие полный набор параметров спонгиозы (Tb.Th; Tb.Sp; BV/TV).

### Методы, позволяющие оценить длительность кроветворения в различных частях скелета

Метод ПЭТ рассматривается нами как наиболее точный, а данные ПЭТ<sup>1</sup> [22] являются основой для оценки распределения ККМ по скелету у взрослых [6]. К сожалению, мы не обнаружили соответствующих результатов измерений ПЭТ для детей. Данные

Позитронно-эмиссионная томография с [<sup>18</sup>F]-фтор-3-дезоксид-3-Л-фтортимидином (FLT-PET); в качестве метки используется для визуализации локализации и количественного определения пролиферирующих тканей, включая активный костный мозг [26]. Метод основан на том, что FLT участвует в синтезе новой ДНК при пролиферации клеток. Для определения точной локализации FLT-меток параллельно используют компьютерную томографию (КТ).

исследований МРТ были использованы для определения, является ли костный мозг красным (ККМ) или желтым (жировым, неактивным) в кости человека определенного возраста [23, 24, 25]. Учитывалось, что высокая интенсивность сигнала характерна для жировой ткани (ЖТ), а низкая интенсивность для ККМ. Во время роста и развития человека участки кости содержат как ККМ, так и ЖТ в разной пропорции. Исследователи различают 3 или 4 уровня интенсивности сигнала и определяют стадию жирового перерождения ККМ. Возрастные границы жирового перерождения ККМ имеют большую индивидуальную изменчивость. Предполагалось, что ККМ в основном замещается неактивным костным мозгом (это означает, что сегмент кости не моделируется), если сигнал МРТ соответствует жировой ткани более чем у 80% обследованных лиц, а у остальных сигнал соответствует высоким уровням интенсивности.

#### *Статистические методы*

Если были доступны опубликованные данные по индивидуальным измерениям, мы объединяли их в соответствии с референтными возрастными и рассчитывали арифметические средние и стандартные отклонения (SD). Если авторы представляли результаты как средние значения для различных возрастных периодов, мы усредняли результаты нескольких исследований; и в качестве SD брали среднее значение в группе оценок. Диапазон минимальных и максимальных значений принимался либо в соответствии с диапазоном, указанным авторами, либо рассчитывался как диапазон двух стандартных отклонений относительно среднего.

#### **Анализ распределения ККМ в костях человека, определение сегментов кости, содержащих ККМ в разном возрасте**

В целях моделирования для каждого референтного возраста необходимо описать трабекулярные структуры для участков скелета, содержащих в себе как минимум 90-95% всего ККМ.

У новорожденных весь костный мозг считается активным, поэтому следует моделировать практически весь скелет. У взрослых кроветворение происходит в следующих участках скелета [12, 22]: череп, позвонки (шейный, грудной и поясничный отделы), крестец, кости таза, лопатка, ключица, ребра, грудина, проксимальный отдел плечевой кости и проксимальный отдел бедра. Другими словами, по мере взросления кроветворение постепенно прекращается в костях конечностей, за исключением проксимальной части бедренной и плечевой костей. В этой связи для длинных трубчатых костей была подробно рассмотрена возрастная динамика превращения ККМ в желтый костный мозг, чтобы определить сегменты кости, которые следует моделировать для каждого референтного возраста. Внимание также было уделено лопатке, чтобы определить, в каком возрасте прекращается кроветворение в ее центральной (плоской) части, а также костям лицевого черепа.

#### *Бедро*

Тело (диафиз). Согласно [27] ( $n = 77$ ) перерождение ККМ начинается в возрасте 1–5 лет; в возрасте 6–10 лет замещение ККМ жировой тканью

завершается. Сходные результаты были получены в исследованиях [28] ( $n = 52$ ) и [29] ( $n = 381$ ). Несколько отличающиеся результаты были получены в исследовании [30] ( $n = 81$ ). Согласно этим данным, перерождение ККМ заканчивается в возрасте 1–5 лет. Эпифиз. Согласно [27] ( $n = 77$ ) и [29] ( $n = 381$ ) у детей первого года жизни наблюдается разная интенсивность сигнала МРТ, что указывает на наличие определенной доли ККМ в эпифизе. Исследования детей в возрасте 1–5 лет [27, 28, 29, 30] показали, что эпифизы в этом возрасте заполнены в основном жировой тканью. Однако, Taccione et al. [29] наблюдали наличие АМ (неоднородный сигнал) в проксимальном эпифизе у, примерно, 40% детей в возрасте 1-3 года. Проксимальная и дистальная части. Согласно данным указанных выше авторов, в возрасте 1–5 лет метафиз бедренной кости заполнен ККМ. В возрасте 6–10 лет дистальный и проксимальный метафиз характеризуются гетерогенным сигналом, т.е. постепенно происходит преобразование ККМ. Согласно мнению большинства авторов, в возрасте после 10 лет дистальный метафиз не содержит ККМ, однако в работе [29] описывается наличие ККМ в метафизе детей в возрасте 11–15 лет в небольшом проценте случаев. SPSD-моделирование включает: тело – для возраста 0;1;5 лет; проксимальная часть – все возрасты; дистальная часть – для возраста 0, 1, 5, 10 лет.

#### *Большая и малая берцовая кость*

Taccione et al. [29] указывают, что перерождение ККМ в жировую ткань в диафизе происходит в возрасте 6-10 лет. Согласно тем же авторам, в возрасте 6-10 лет завершается превращение ККМ и в метафизе малой берцовой кости, и в дистальном метафизе большой берцовой кости. Однако, в проксимальном метафизе большой берцовой кости превращение происходит позже в возрасте 11-15 лет. Эти данные не совсем соответствуют гистологическим исследованиям [31], где автор наблюдал ККМ в проксимальном метафизе большой берцовой кости у детей в возрасте до 10 лет. Что касается малой берцовой кости, в эпифизах этой кости сигнал МРТ разной интенсивности обнаруживался в первый год жизни [29]; в более старшем возрасте ККМ в эпифизах не детектировался. SPSD-моделирование включает: тело – для возраста 0; 1; 5 лет; проксимальная и дистальная части – для возраста 0, 1, 5, 10 лет.

#### *Плечевые кости*

Согласно данным работы [32] ( $n = 91$ ), в диафизе перерождение ККМ в жировую ткань начинается в возрасте 1 года и практически заканчивается к возрасту 5 лет. Подобные же результаты были описаны в работе [29]. В дистальном метафизе перерождение происходит позже, в возрасте 11–15 лет, когда авторы либо совсем не обнаруживали ККМ, либо обнаруживали у небольшого числа детей [29, 32]; в проксимальном метафизе, гемопоэз продолжается у взрослых. В дистальном эпифизе перерождение длится короткий период до возраста 1 год; в проксимальном эпифизе, напротив, ККМ наблюдается в течение длительного периода времени – до возраста 16 лет [29]. После чего в редких случаях наблюдаются неоднородные сигналы (наличие ККМ). SPSD-моделирование включает: тело (диафиз) - для возраста 0;

1; 5 лет; проксимальная часть - все возрасты; дистальная часть – для возраста 0, 1, 5, 10 лет.

#### *Лучевая, локтевая кости*

Согласно [29], в лучевой кости (диафиз, дистальный эпифиз, и проксимальный и дистальный метафиз) ККМ заменяется жировой тканью к возрасту 5 лет. Та же возрастная зависимость принимается для проксимального эпифиза лучевой кости и для всех частей локтевой кости. **SPSD-моделирование локтевой и лучевой кости включает:** все сегменты (тело, проксимальная и дистальная части) – для возраста 0, 1, 5 лет.

*Фаланги пальцев руки ног, кости запястья и пястья, предплюсны и плюсны*

Согласно опубликованным данным [13, 16, 29] в этих костях ККМ заменяется жировой тканью к концу первого года жизни. **SPSD-моделирование включает:** кости моделируются целиком без дополнительной сегментации только для новорожденного.

#### *Лопатка*

В возрасте от 1 года до 3 лет ККМ перерождается в жировую ткань в центральной (плоской) части лопатки [29]. В остальных сегментах лопатки (области сустава, боковой и медиальной края лопатки), активное кроветворение продолжается на протяжении всей жизни. **SPSD-моделирование включает:** центральная часть – для возраста 0, 1 год; остальные части – все возрасты.

#### *Лицевой череп*

В работе [33] (n = 45) представлено подробное описание жировых изменений в нижней челюсти: постепенное преобразование начинается в области тела и угла в возрасте 2-5 лет. В результате к 20 годам ККМ наблюдается в ветвях, углах и теле нижней челюсти у 60%, 65% и 30% людей соответственно. Согласно [34] (n = 324), ККМ в основном замещается жировой тканью в нижней челюсти в возрасте 8,5 лет. В верхней челюсти (верхняя челюсть, скуловая кость) ККМ не наблюдается после 3-месячного возраста [35]. **SPSD-моделирование включает:** только кости мозгового черепа для всех возрастов.

В заключение, отметим участки скелета, которые не моделировались. Мы не моделировали *эпифизы трубчатых костей*, так как кроветворение там очень быстро прекращается в период их минерализации. У новорожденных и детей 1 года, для которых может иметь значение эпифизарное кроветворение, большая часть эпифизов состоит из хрящевой ткани, внутри которой имеются небольшие очаги окостенения. *Кости лицевого черепа* не моделировались из-за небольшой доли ККМ в этих костях: у новорожденных и младенцев доля лицевого черепа составляет около 13%, а значительная часть тела нижней челюсти и верхней челюсти занята развивающимися зубами. Хотя доля лицевого черепа увеличивается с возрастом, наблюдается связанное с возрастом снижение активного кроветворения в лицевой области. В результате, у взрослых ККМ регистрируется только в небольших участках нижней челюсти. Мы также не моделировали ножки позвонков, которые у взрослых содержат около 1% от общего объема ККМ в позвонке, и небольшие *центры окостенения в отрост-*

*ках позвонков у детей 0-1 лет* (для остальных возрастов отростки позвонков моделировали). Мы не моделировали *копчиковые позвонки*, а также *дуги крестцовых позвонков*, представленные в основном костными образованиями различной формы и размера [36, 37, 38]. Анализ рентгенограмм *центров окостенения грудины* [39] показал, что эти центры (расположенные внутри хрящевой ткани) у детей до года очень малы и сильно различаются по количеству и форме; так что было решено моделировать грудину, начиная с возраста 5 лет.

### **Оценка микроstructures трабекулярной кости в гемопозитических сайтах скелета человека разного пола возраста**

#### *Половые особенности костной микроstructures*

Размеры и структура костей скелета практически не зависят от пола примерно до 10 лет, что подтверждается, в частности, данными по росту и размерам костей человека<sup>2</sup>. Параметры биокинетической модели для остеотропных радионуклидов также не зависят от возраста до 10 лет [40]. В этой связи, мы детально рассмотрели влияние пола на костную микроstructures взрослых. Анализ данных показал следующее. Авторы [41] не обнаружили половых отличий в параметрах костной микроstructures (BV/TV, и т.д.) для головки бедра и поясничных позвонков. Они обнаружили значимую зависимость от возраста (молодой, пожилой) и костного сайта. Авторы [41] также указывают на недостоверный вклад пола как коварианты для общей морфометрии по трем сайтам (головка бедра, поясничный позвонок и гребень подвздошной кости). Ряд авторов также отметили отсутствие половых различий или указывали небольшие различия (несколько процентов) для головки бедра [42, 43], подвздошной кости [44, 45], и позвонков [46, 47]. Таким образом, нами был сделан вывод о том, что пол не влияет существенным образом на параметры трабекулярной микроstructures, поэтому данные для мужчин и женщин одного возраста были объединены для моделирования.

#### *Параметры микроstructures трабекулярной кости в различных гемопозитических сайтах*

Анализ данных литературы по костной микроstructures был выполнен для всех выделенных гемопозитических сайтов. Полученные результаты суммированы в табл. 1-3. В соответствии с полнотой имеющихся данных мы выделяем три группы костных сайтов/сегментов.

Группа 1 (проксимальная часть бедра, плеча, поясничный и грудной позвонки, подвздошная кость, большая берцовая кость, ребро):

Доступны наборы данных для взрослых, младенцев, и для большинства возрастных групп детей и подростков. То есть практически все параметры микроstructures определены по результатам измерений (рис. 1-3).

n=30 [64]. в- данные биопсии крыла подвздошной кости детей и подростков [80,81,83], а также взрослых людей (n=285) [44, 75, 84-88]. г- результаты измерений ребра, полученные вдоль длинной оси 5-7 ребра [91], для детей и подростков, а также взрослых людей [92], n=13

<sup>2</sup>50% центиль и 90% интравал роста тела мальчиков и девочек 10 лет в России составляет 137,8 (118-156,9) см и 138,6 (119,4-157,8) см соответственно [48]

**Таблица 1**  
**Соотношение BV/TV, принятое в SPSD -модели для референтных возрастов (на основе опубликованных данных)**  
**BV/TV ratio adopted in the SPSD model for reference ages (based on published data)**

Скелетный сайт/кость	Участок/сегмент кости	0-лет		1-год		5-лет		10-лет		15-лет		Взрослые	
		BV/TV	SD	BV/TV	SD	BV/TV	SD	BV/TV	SD	BV/TV	SD	BV/TV	SD
Ключица	Тело	0,29	0,09	0,29	0,09	0,15	0,03	0,15	0,03	0,15	0,03	0,13	0,03
Ключица	Концы	0,29	0,09	0,29	0,09	0,29	0,09	0,29	0,09	0,29	0,09	0,29	0,09
Бедро	Прокс. конец	0,37	0,11	0,22	0,07	0,35	0,06	0,35	0,06	0,35-0,26*	0,06-0,15	0,11-0,17*	0,04-0,13*
Бедро	Диафиз	0,37	0,11	0,22	0,07	0,26	0,06	-	-	-	-	-	-
Бедро	Дист. конец	0,37	0,11	0,22	0,07	0,26	0,06	0,26	0,06	0,26	0,06	-	-
Плечо	Прокс. конец	0,28	0,07	0,22	0,07	0,22	0,07	0,22	0,07	0,22	0,07	0,06	0,02
Плечо	Диафиз	0,28	0,07	0,22	0,07	0,22	0,07	-	-	-	-	-	-
Плечо	Дист. конец	0,28	0,07	0,22	0,07	0,22	0,07	0,22	0,07	-	-	-	-
Тазовые кости	Подвздошная	0,32	0,07	0,23	0,03	0,25	0,02	0,25	0,02	0,25	0,02	0,19	13-27
Тазовые кости	Седалищная, лобковая	0,32	0,07	0,23	0,03	0,25	0,02	0,25	0,02	0,25	0,02	0,17-0,25*	0,01-0,03*
Лучевая, локтевая	Все сегменты	0,21	0,05	0,16	0,05	0,16	0,05	-	-	-	-	-	-
Ребра	Все сегменты	0,19	0,05	0,29	0,10	0,20	0,06	0,20	0,06	0,12	0,04	0,12	0,04
Лопатка	Все сегменты	0,28	0,08	0,22	0,08	0,22	0,08	0,22	0,08	0,22	0,08	0,22	0,06
Череп	Все сегменты	0,52	0,05	0,52	0,05	0,52	0,05	0,52	0,05	0,52	0,05	0,52	0,10
Грудина	Все сегменты	-	-	-	-	0,15	0,04	0,15	0,04	0,15	0,04	0,15	0,04
Позвонки шейные	Все сегменты	0,60	0,07	0,20	0,04	0,21	0,05	0,21	0,05	0,21	0,05	0,21	0,05
Позвонки грудные+крестец	Все сегменты	0,45	0,15	0,14	0,04	0,13	0,04	0,13	0,04	0,14	0,04	0,15-0,16*	0,05*
Берцовые	Диафиз	0,35	0,07	0,20	0,03	0,25	0,03	-	-	-	-	-	-
Берцовые	Дист., прокс.	0,35	0,07	0,20	0,03	0,25	0,03	0,25	0,03	-	-	-	-
Предплюсна плюсна, запястье, пясть, фаланги пальцев	Кость целиком	0,22	0,14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Примечание:** прочерк означает, что участки не моделировались в связи с отсутствием (или минимальным количеством) активного гемопоза; дист.-дистальный; прокс.- проксимальный; \*- участок кости для взрослых и 15-летних дополнительно разделен на сегменты

**Таблица 2**  
**Трабекулярная толщина (мм), принятая в SPSD -модели для референтных возрастов**  
**(на основе опубликованных данных)**  
**Trabecular thickness (mm) adopted in the SPSD model for reference ages (based on published data)**

Скелетный сайт/кость	Участок/сегмент кости	0- лет		1- год		5- лет		10- лет		15- лет		Взрослые	
		Tb.Th	SD	Tb.Th	SD	Tb.Th	SD	Tb.Th	SD	Tb.Th	SD	Tb.Th	SD
Ключица	Тело	0,15	0,02	0,15	0,02	0,197	0,064	0,197	0,064	0,197	0,064	0,19	0,06
Ключица	Концы	0,15	0,02	0,15	0,02	0,15	0,02	0,15	0,02	0,15	0,02	0,14	0,02
Бедро	Прокс. конец	0,11	0,017	0,16	0,06	0,24	0,053	0,24	0,053	0,24	0,053	0,14-0,19*	0,012-0,02*
Бедро	Диафиз	0,11	0,017	0,16	0,06	0,24	0,053	-	-	-	-	-	-
Бедро	Дист. конец	0,11	0,017	0,16	0,06	0,24	0,053	0,24	0,053	-	-	-	-
Плечо	Прокс. конец	0,102	0,052	0,174	0,033	0,208	0,028	0,208	0,028	0,208	0,028	0,1	0,018
Плечо	Диафиз	0,102	0,052	0,174	0,033	0,208	0,028	-	-	-	-	-	-
Плечо	Дист. конец	0,102	0,052	0,174	0,033	0,208	0,028	0,208	0,028	-	-	-	-
Тазовые кости	Подвздошная	0,166	0,024	0,123	0,024	0,153	0,016	0,155	0,016	0,155	0,016	0,13	0,02
Тазовые кости	Седалищная, лобковая	0,166	0,024	0,123	0,024	0,153	0,016	0,155	0,016	0,155	0,016	0,3*	0,02-0,03*
Лучевая, локтевая	Все сегменты	0,08	0,02	0,134	0,02	0,16	0,02	-	-	-	-	-	-
Ребра	Все сегменты	0,136	0,048	0,231	0,078	0,231	0,078	0,231	0,078	0,147	0,018	0,15	0,018
Лопатка	Все сегменты	0,12	0,1	0,192	0,1	0,24	0,1	0,24	0,1	0,24	0,1	0,24	0,03
Череп	Все сегменты	0,29	0,09	0,29	0,09	0,29	0,09	0,29	0,09	0,29	0,09	0,29	0,09
Грудина	Все сегменты	-	-	-	-	0,135	0,04	0,15	0,05	0,15	0,05	0,15	0,05
Позвонки шейные	Все сегменты	0,25	0,014	0,18	0,024	0,14	0,02	0,14	0,02	0,14	0,02	0,15	0,02
Позвонки грудные+крестец	Все сегменты	0,096	0,04	0,096	0,04	0,096	0,04	0,118	0,02	0,118	0,02	0,1-0,15*	0,2-0,22*
Берцовые	Диафиз	0,075	0,007	0,089	0,008	0,126	0,017	-	-	-	-	-	-
Берцовые	Дист., прокс.	0,075	0,007	0,089	0,008	0,126	0,017	0,212	0,028	-	-	-	-
Предплюсна плюсна, запястье, пясть, фаланги пальцев	Кость целиком	0,12	0,032	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Примечание:** прочерк означает, что участки не моделировались в связи с отсутствием (или минимальным количеством) активного гемопоза; дист.-дистальный; прокс.- проксимальный; \*- участок кости для взрослых дополнительно разделен на сегменты



Таблица 3

**Межтрабекулярное пространство (мм), принятое в SPSD -модели для референтных возрастов (на основе опубликованных данных)**  
**Intertrabecular space (mm) adopted in the SPSD model for reference ages (based on published data)**

Скелетный сайт	Участок/сегмент кости	0- лет		1- год		2- лет		10- лет		15- лет		Взрослые	
		Tb.S p	SD	Tb.S p	SD	Tb.S p	SD	Tb.S p	SD	Tb.S p	SD	Tb.S p	SD
Ключица	Тело	0,8	0,2	0,8	0,2	0,8	0,2	0,8	0,2	0,8	0,2	0,8	0,2
Ключица	Концы	0,8	0,2	0,8	0,2	0,8	0,2	0,8	0,2	0,8	0,2	0,8	0,2
Бедро	Прокс. конец	0,388	0,103	0,538	0,11	0,538	0,077	0,538	0,077	0,538	0,077	0,78-0,99	0,1-0,2
Бедро	Диафиз	0,388	0,103	0,538	0,11	0,538	0,077	-	-	-	-	-	-
Бедро	Дист. конец	0,388	0,103	0,538	0,11	0,538	0,077	0,538	0,077	-	-	-	-
Плечо	Прокс. конец	0,36	0,041	0,58	0,27	0,58	0,188	0,58	0,188	0,58	0,188	2,37	0,6
Плечо	Диафиз	0,36	0,041	0,58	0,27	0,58	0,188	-	-	-	-	-	-
Плечо	Дист. конец	0,36	0,041	0,58	0,27	0,58	0,188	0,58	0,188	-	-	-	-
Тазовые кости	Подвздошная	0,32	0,1	0,481	0,112	0,481	0,112	0,459	0,07	0,459	0,07	0,6	0,12
Тазовые кости	Седалищная, лобковая	0,32	0,1	0,481	0,112	0,481	0,112	0,6	0,07	0,750	0,07	1,0	0,12-0,4*
Лучевая, локтевая	Все сегменты	0,51	0,121	0,765	0,121	0,765	0,121	-	-	-	-	-	-
Ребра	Все сегменты	0,52	0,051	0,51	0,071	0,51	0,071	0,51	0,071	0,82	0,3	0,82	0,9
Лопатка	Все сегменты	0,482	0,243	0,964	0,221	0,964	0,221	0,964	0,221	0,964	0,221	0,96	0,221
Череп	Все сегменты	0,57	0,2	0,57	0,2	0,57	0,2	0,57	0,2	0,57	0,2	0,57	0,2
Грудина	Все сегменты	-	-	-	-	1,0	0,06	1,0	0,06	1,0	0,06	1,0	0,06
Позвонки шейные	Все сегменты	0,6	0,12	0,6	0,12	0,6	0,12	0,65	0,154	0,65	0,154	0,5	0,05
Позвонки грудные+крестец	Все сегменты	0,6	0,12	0,6	0,12	0,6	0,12	0,65	0,154	0,65	0,154	0,6	0,09
Берцовые	Диафиз	0,49	0,11	0,735	0,084	0,735	0,084	-	-	-	-	-	-
Берцовые	Дист., прокс.	0,49	0,11	0,735	0,084	0,735	0,084	0,735	0,084	-	-	-	-
Фаланги, плюсна, запястье, пястье	Кость целиком	0,25	0,129	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Примечание:** прочерк означает, что участки не моделировались в связи с отсутствием (или минимальным количеством) активного гемопоэза; дист.-дистальный; прокс.- проксимальный; \*- участок кости для взрослых дополнительно разделен на сегмент

Как следует из анализа рис. 1, для каждой конкретной кости максимальные значения BV/TV наблюдаются для новорожденных (кроме ребер). Возрастные зависимости для всех костей качественно близки. Наблюдается снижение BV/TV к возрасту 1 год, что выражено для разных костей в разной степени, после чего значение BV/TV либо увеличивается (бедро, подвздошная кость, большая берцовая кость), либо остается на том же уровне (плечо, позвонки). В возрасте 15 лет значения BV/TV могут быть близкими значениям для взрослых (позвонки, головка бедра и плеча) или значимо превышают значения для взрослых (метафизарные части плеча и бедра, т.е. шейка бедра и область трохантера, и область бугорка плеча). Данные по ребрам несколько выбиваются из описанной закономерности; максимальные значения BV/TV для ребра наблюдаются у детей в возрасте 1 года.

Для Tb.Th (рис. 2) наблюдается противоположная закономерность. Минимальные значения наблюдаются у новорожденных (кроме позвонков). Затем происходит постепенное увеличение Tb.Th. В возрасте 15 лет значения Tb.Th. приближаются к значениям для взрослых (позвонки, подвздошная кость) или значимо превышают их.

Что касается Tb.Sp (рис. 3), то данных по этому параметру меньше, чем по BV/TV и Tb.Th. Для иллюстрации приведены данные по четырем сайтам, на которых видна очень близкая динамика возрастных изменений Tb.Sp: минимальные значения наблюдаются

у новорожденных; к году значения увеличиваются во всех изученных сайтах (кроме ребра). Как показывает анализ сайтов с наиболее полными данными (бедро, подвздошная кость), значения Tb.Sp не меняются до возраста 12-15 лет. Однако у взрослых Tb.Sp существенно выше, чем у детей и подростков.

Рис. 1-3 представляют данные для проксимальных частей трубчатых костей (бедро, плечо, большая берцовая кость). Оценка параметров для дистальных частей требует отдельного описания. Данные для дистальной части бедра и большой берцовой кости, удовлетворяющие условиям анализа, были обнаружены только для взрослых. В работе [68] представлено сравнение микропараметров дистальной и проксимальной части бедра и большой берцовой кости в трех популяциях людей. *Бедро:* Во всех случаях внутри одной популяции были обнаружены существенные отличия в BV/TV проксимального и дистально конца бедра. Отличия составили 25-30% и были выявлены как в усредненных данных по трем популяциям, так и внутри отдельных популяций. Таким образом, для лиц в возрасте 5 лет и старше для дистальной части использовалось BV/TV на 25% ниже, чем для проксимальной части. По критерию Tb.Th, значимых отличий проксимального и дистально конца бедра авторами [68] обнаружено не было, поэтому для дистальной части принимались те же значения Tb.Th, что и для проксимальной части. В упомянутых

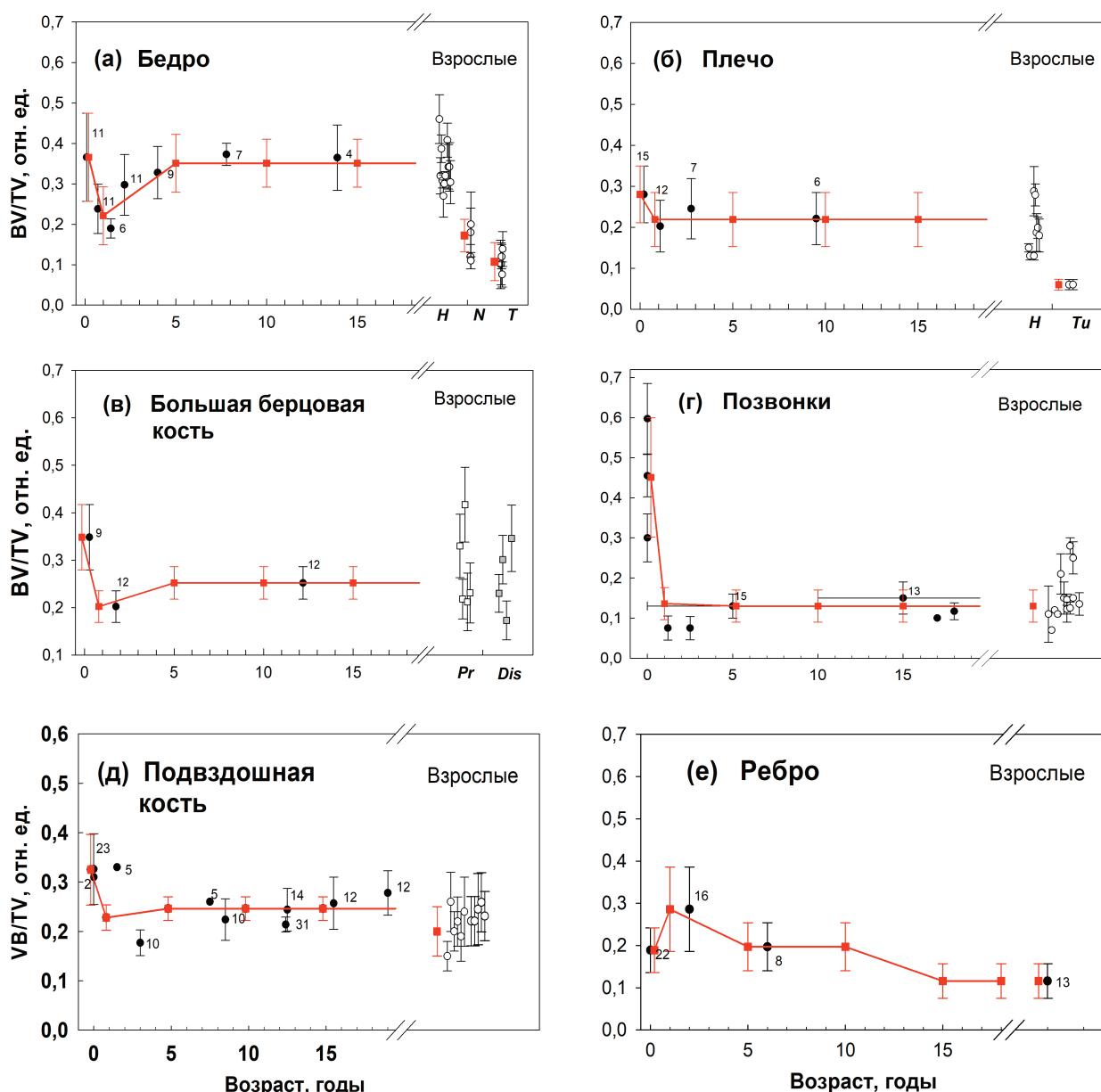


Рис. 1. Возрастные зависимости отношений BV/TV в различных гемопоэтических сайтах. Черные кружки – среднегрупповые данные для детей и подростков, цифра рядом обозначает количество человек; белые кружки – среднегрупповые данные для взрослых; квадратами, соединенными линией обозначены значения, принятые для SPSD модели. Усы обозначают стандартное отклонение (SD). а - данные для проксимальной части бедра детей и подростков [49- 53], а также взрослых людей (n=214) отдельно для головки (H) [43, 54-57], шейки (N) [58, 59] и области трохантера (Т) [58-62]. б - проксимальная часть плеча детей и подростков [51; 63, 53], а также взрослых людей (n=69) отдельно для головки (H) [57, 63-65] и области бугорка (Tu) [64]. в - проксимальная часть большой берцовой кости детей и подростков [66, 67], а также данные для проксимальной (Pr) и дистальной (Dis) части взрослых людей [68]. г - тела грудных и поясничных позвонков для детей и подростков [53,69-71]), а также взрослых людей (n=155) [47, 70-79]. д - данные биопсии крыла подвздошной кости детей и подростков [80- 83], а также взрослых (n =347) [44, 45, 75, 84-90]. е - результаты измерений ребра, полученные вдоль длинной оси 5-7 ребра [91], для детей и подростков, а также измерения взрослых [92].

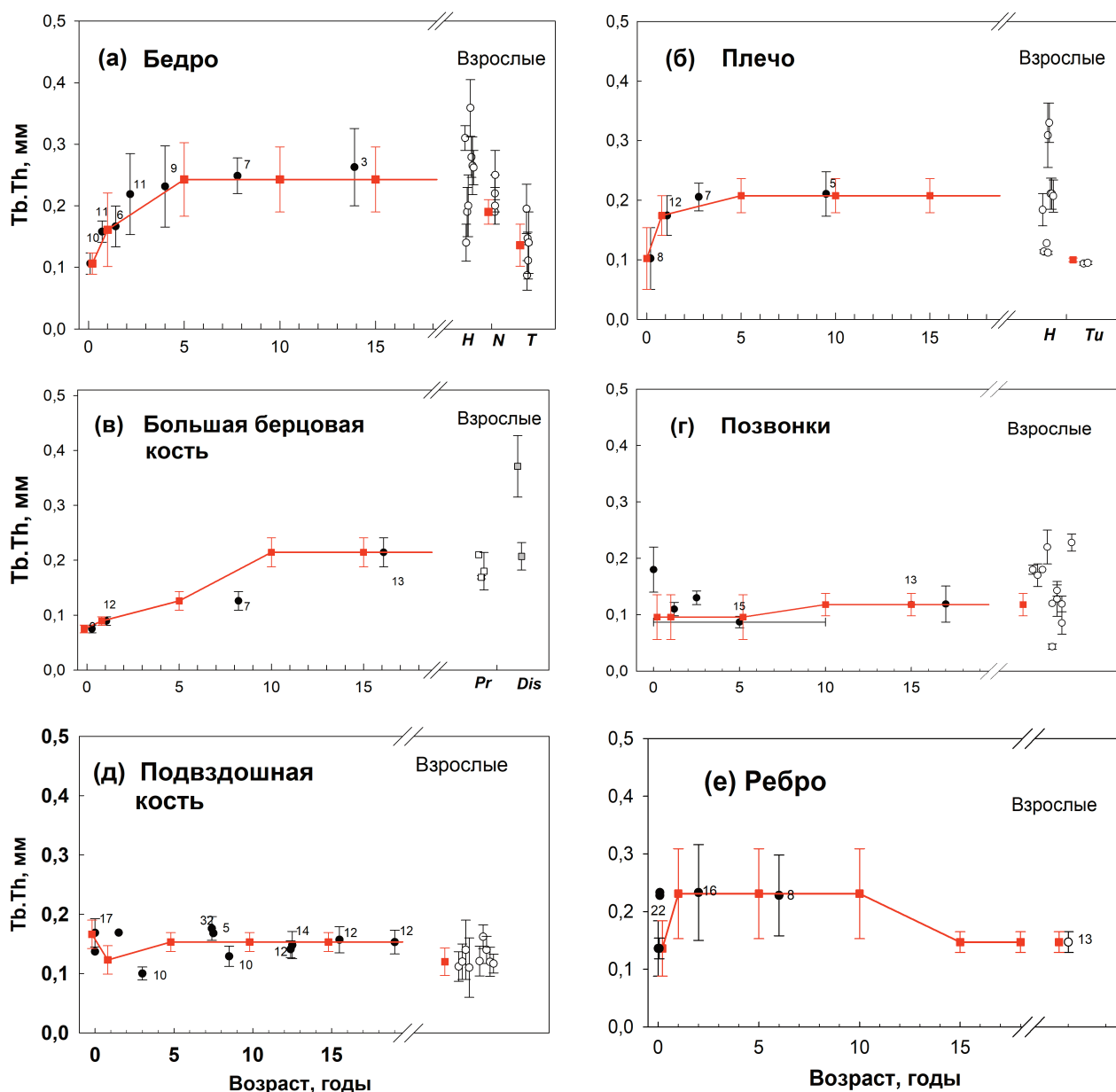


Рис. 2. Возрастные зависимости Tb.Th (мм) в различных гемопоэтических сайтах. Обозначения аналогичны таковым к рис. 1. а - данные для проксимальной части бедра детей и подростков [49- 51], а также для взрослых людей, (n=214) отдельно для головки (H) [55, 60, 57, 43], шейки (N) [58, 59], и области трохантера (Т) [58- 62]. б- проксимальная часть плеча детей и подростков [51; 63, 53], а также взрослых людей (n=69) отдельно для головки (H) [57, 63- 65] и области бугорка (Tu) [64]. в- проксимальная часть большой берцовой кости детей и подростков [66, 67]; а также для взрослых: проксимальная часть (Pr) n=90 [68; 67], дистальная часть (Dis) [67] n=70. г- тела грудных и поясничных позвонков для детей и подростков [69], а также взрослых людей [47, 56, 69, 71, 73- 75, 93,94]. д - данные биопсии крыла подвздошной кости детей и подростков [80-83, 95]; а также взрослых людей n=328 [44, 67,75, 81, 82, 84, 86, 88-90]. е - результаты измерений ребра, полученные вдоль длинной оси 5-7 ребра [91] для детей и подростков, а также измерения взрослых [92], n=13.

Fig. 2. Age dependencies of Tb.Th (mm) in various hematopoietic sites. The designations are similar to those for Fig. 1. a - data for the proximal femur in children and adolescents [49-51], as well as for adults (n=214) separately for the head (H) [55, 60, 57, 43], neck (N) [58, 59], and the trochanter area (T) [58-62]. b - proximal humerus in children and adolescents [51; 63, 53], as well as adults (n=69) separately for the head (H) [57, 63-65] and tuberculum area (Tu) [64]. c - proximal tibia in children and adolescents [66, 67] as well as data for the proximal (Pr) n=90 [68; 67], and distal tibia (Dis) for adults [67] n=70. d - bodies of the thoracic and lumbar vertebrae in children and adolescents [69], as well as adults [47, 56, 69, 71, 73-75, 93,94]. e - iliac crest biopsy findings in children and adolescents [80-83, 95] as well as adults n=328 [44, 67,75, 81, 82, 84, 86, 88-90]. e - measured data for ribs (obtained along the long axis of the 5th-7th rib [91]) in children and adolescents as well as data for adults [92], n=13

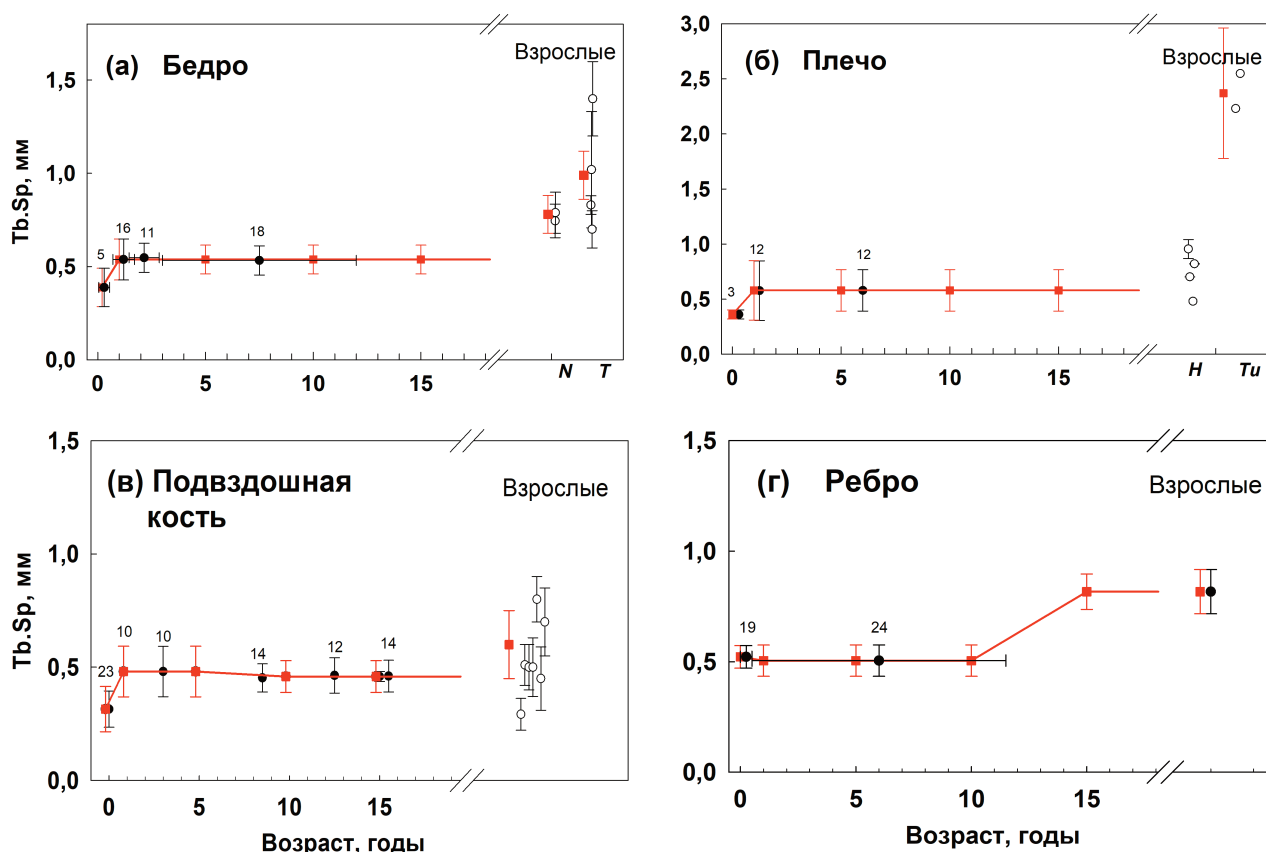


Рис. 3. Возрастные зависимости Tb.Sp (мм) в различных гемопоэтических сайтах. Обозначения аналогичны таковым к рис. 1. а - данные для проксимальной части бедра детей и подростков [49, 50], а также взрослых людей отдельно для шейки (N), n=37 [58, 59], и области трохантера (T), n=76 [58,59,60, 61]. б - проксимальная часть плеча детей и подростков [51], а также взрослых людей отдельно для головки (H); n=39 [63-65] и области бугорка (Tu), n=30 [64]. в - данные биопсии крыла подвздошной кости детей и подростков [80,81,83], а также взрослых людей (n=285) [44, 75, 84-88]. г - результаты измерений ребра, полученные вдоль длинной оси 5-7 ребра [91], для детей и подростков, а также взрослых людей [92], n=13

Fig. 3. Age dependencies of Tb.Sp (mm) in various hematopoietic sites. The designations are similar to those for Fig. 1. a - data for the proximal femur in children and adolescents [49, 50] as well as adults separately for the neck (N), n=37 [58, 59], and the trochanter area (T), n=76 [58, 59,60, 61]. b - proximal humerus in children and adolescents [51] as well as adults separately for the head (H); n=39 [63-65] and tuberculum area (Tu), n=30 [64]. c - iliac crest biopsy findings in children and adolescents [80,81,83] as well as adults (n=285) [44, 75, 84-88]. d - measured data for ribs (obtained along the long axis of the 5th-7th rib [91]) in children and adolescents as well as data for adults [92], n=13

исследованиях [68] не оценивалась величина Tb.Sp, поэтому для дистальной части использовалось то же значение, что и для проксимальной. Для *большой берцовой кости* сравнение BV/TV и Tb.Th дистальной и проксимальной частей [68] показало, что между ними нет значимых отличий. Таким образом, для дистальной части принимались те же параметры, что и для проксимальной (включая Tb.Sp) (табл. 1-3). Для *плеча* мы не обнаружили параметры для дистальной части, поэтому использовали те же параметры, что и для проксимальной части плеча.

На рис. 1-3 также представлены наборы результатов измерений для подвздошной кости. Однако, гемопоэтический сайт - тазовая кость включает также седалищную и лобковую. Эти кости представляют собой отдельные центры окостенения вплоть до возраста 12-15 лет. Данных по микроструктуре

этих костей у детей и подростков мы не обнаружили. Для взрослых опубликованы результаты измерений для других участков подвздошной кости [96], а также для лобковой кости в области лонного сращения [97, 98]. В результате, значения BV/TV для седалищной и лобковой кости детей и подростков были взяты такими же, как и у подвздошной кости; значения Tb.Th и Tb.Sp для детей в возрасте 0, 1, 5 лет также соответствовали значениям для подвздошной кости. Для 10- и 15-летнего возраста предполагалось постепенное увеличение Tb.Th и Tb.Sp вплоть до достижения значений, характерных для взрослых к возрасту 25 лет [96,97]. Значения SD для перечисленных параметров брали равным значениям для подвздошной кости.

Следует также отметить, что значения параметров, оцененные для поясничных и грудных *позвонок*, использовали также и для *крестца*.

Группа 2 (череп, шейные позвонки, лучевая кость)

Для этих костей собраны количественные данные для младенцев и взрослых («крайние» возрастные точки) и качественные данные, отражающие возрастную динамику – череп, шейные позвонки, лучевая кость.

*Череп.* В исследовании [99] значение BV/TV для теменной кости у младенцев было оценено как  $0,5 \pm 0,1$  ( $n = 18$ ). Аналогичные средние значения BV/TV были получены для взрослых ( $0,52 \pm 0,1$ ), (средние данные по костям черепа,  $n=174$ , [100-104]). Анализ снимков гистологических срезов у детей [105] показал, что величины Tb.Th и Tb.Sp, с учетом их вариабельности, значимо не отличается от значений для взрослых [104]. Таким образом, параметры трабекулярной кости считались независимыми от возраста (табл. 1-3).

*Шейные позвонки.* Данные для взрослых были описаны в работах [78, 106-108]. Для новорожденных и детей в возрасте 1 год использовали результаты измерений BV/TV и Tb.Th из работ [69, 53], общее количество измеренных человек  $n=4$ ; для каждого человека измерялись 5-7 позвонков. Значения Tb.Sp брали как для взрослых. Для промежуточных возрастов (5, 10, 15 лет) все значения параметров принимались такими же, как у взрослых (табл. 1-3)

*Лучевая кость.* Значения параметров для дистальной части кости взрослых были надежно оценены по данным микро-КТ [9,10,53, 109-112], но у взрослых в лучевой кости уже нет активного кровотока. Анализ измерений периферического компьютерного томографа показал [76, 112-120], что значения BV/TV и Tb.Th после 5 лет не зависят от возраста и соответствуют значениям для взрослых. Для детей младше 5 лет мы предполагаем, что динамика изменений параметров аналогична таковой для плеча, то есть максимальные значения BV/TV характерны для новорожденных (в 1,3-1,4 раза выше, чем для остальных возрастов). В свою очередь, Tb.Th у новорожденных в 2 раза ниже, чем у детей в возрасте  $\geq 5$  лет; Tb.Th у детей в возрасте 1 год на 20% ниже, чем у детей в возрасте  $\geq 5$  лет. Значения Tb.Sp для новорожденных принимались в 1,5 раз ниже, чем для остальных возрастов. Принятые значения микропараметров для лучевой кости приведены в табл. 1-3. Они же принимались для локтевой кости.

Группа 3 (лопатка, грудина, ключица, пальцы рук и ног, запястье, пясть, предплюсна, плюсна)

Данная группа включает кости, для которых есть данные только для взрослых (*лопатка, крестец, ключица, грудина*), или есть соответствующие определенному возрасту измерения только для соседних костей (*запястье, пясть, предплюсны, плюсны, фаланг пальцев рук и ног*).

*Лопатка.* Для взрослых параметры микроструктуры были описаны в работах [121-124], эти исследования, в основном, касаются гленоида (утолщенный латеральный угол). Мы предполагаем, что возрастная динамика изменений параметров микроструктуры лопатки соответствует таковой для проксимальной части плеча (образуют один сустав с лопаткой). Таким образом, значения BV/TV, Tb.Sp и Tb.Th для детей в возрасте 5 лет и старше принимались такими же, как у взрослых. У

новорожденных BV/TV в 1,3 раза выше, а Tb.Th в 2 раза ниже, чем у взрослых; у детей в возрасте 1 год Tb.Th на 20% ниже, чем у взрослых. Принятые значения параметров для лопатки приведены в табл. 1-3.

*Ключица.* Данные по измерениям концов ключицы [125] и тела ключицы [9,126,53] у взрослых показывают, что они имеют разную трабекулярную структуру. Для лиц 5 лет и старше все значения параметров приняты такими же, как для взрослых. Для детей в возрасте 0-1 год принимали, что концы и тело ключицы имеют одинаковую трабекулярную структуру, которая соответствует значениям для концов ключицы у взрослых [125].

*Грудина.* Параметры микроструктуры взрослых были описаны в работах [127-129]. Для моделирования предполагалось, что динамика BV/TV грудины близка к таковой для позвонков, то есть после 5 лет BV/TV существенно не меняется. Значение Tb.Th в возрасте 5 лет было взято на 10% ниже, чем для остальных возрастов; значения Tb.Sp для всех возрастов принимались как для взрослых. Принятые значения трабекулярных параметров суммированы в табл. 1-3.

В костях *запястья, пясти, предплюсны, плюсны, фаланг пальцев рук и ног* активный гемопоэз заканчивается к возрасту 1 год. Сравнительный анализ трабекулярных структур этих костей у взрослых [130] показал, что они имеют близкие значения BV/TV. Поэтому для детей в возрасте до 1 года принималось, что все эти кости имеют одинаковые параметры трабекулярной микроструктуры, которые соответствуют значениям для хорошо исследованной пяточной кости [131] (табл. 1-3).

*Внутрикостная вариабельность микропараметров в различных костях*

Для стохастического моделирования необходимо было описать внутрикостную изменчивость параметров. Она отражает изменения параметров трабекул (Tb.Th, Tb.Sp) в пределах конкретной кости конкретного человека. Мерой внутрикостной изменчивости является коэффициент вариации CVs (%). К сожалению, доступно очень мало измерений CVs. Согласно данным [93], CV<sub>S</sub> для измерений Tb.Th и Tb.Sp в теле Т-позвонка составляют 48% и 43% соответственно. Для гребня подвздошной кости CV<sub>S</sub> составляют 10% для обеих параметров [132]. В нижней челюсти, CV<sub>S</sub> для Tb.Th был оценен различными авторами как 9% [133] и 7% [134,135]. Те же авторы оценивают CVs для Tb.Sp как 5% [133], 14% [134] и 25% [135]. В табл. 4 представлены принятые значения CVs для разных костей для всех возрастов. Значения для “остальных костей” были получены путем усреднения CV<sub>S</sub> для измеренных костей.

## Обсуждение

Важным преимуществом SPSPD-моделирования является использование средних по популяции параметров костей и неопределенностей этих параметров, которые были получены нами при анализе данных литературы. В табл. 5 представлено число лиц, чьи измерения были использованы. Как следует из табл. 5, полнота и качество собранных данных различаются для разных возрастов и участков кровотока. Наиболее изученными являются кости таза, главным образом подвздошная кость, по-

**Таблица 4**  
**Принятые для моделирования значения внутрискостной вариабельности (CVs%)**  
**The values of intrabone variability (CVs%) accepted for modeling**

Кость	Tb.Th CVs%	Tb.Sp CVs%
Тазовая кость	10	10
Позвонки и крестец	48	43
Кости черепа	8	15
Остальные кости (среднее)	22	23

**Таблица 5**  
**Трабекулярная толщина (мм), принятая в SPSD - модели для референтных возрастов**  
**(на основе опубликованных данных)**  
**Trabecular thickness (mm) adopted in the SPSD model for reference ages (based on published data)**

Гемопозитический сайт	Дети, подростки от 0 до 15 лет	Взрослые
Ключицы	а	45
Бедренные кости	57	113
Берцовые кости	42	-
Плечевые кости	27	15
Тазовые кости	156	477
Локтевые и лучевые	712 <sup>б</sup>	212
Ребра	46	13
Крестец	в	в
Лопатки	а	31
Череп	18	174
Грудина	а	204
Позвонки шейные	4	55
Позвонки грудные	68	126
Позвонки поясничные		
Запястье, пястье, предплюсна, плюсна, фаланги пальцев рук и ног	103	-

**Примечание:** прочерк означает, что участок не моделировался; а - параметры были получены из данных для взрослых и оцененной возрастной динамике; б - данные измерений периферического компьютерного томографа (HR-pQCT), они использовались для оценки возрастной динамики; в - параметры рассчитывались как среднее значение для грудных и поясничных позвонков

скольку гребень подвздошной кости является стандартным местом биопсии для изучения структур кости и костного мозга в медицинских целях. В порядке убывания полноты данных возраста распределяются следующим образом: (i) взрослые; (ii) новорожденные и дети 1 года; (iii) дети и подростки в возрасте 5-15 лет. Однако участки кровотока, содержащие около 90% ККМ, описаны достаточно полно (рис. 1-3). Кости, для которых доступна информация только для взрослых (лопатка, грудина и ключица), содержат 5-8% ККМ [12]. В целом, качество или полнота экспериментальных данных отражает текущий уровень знаний, поэтому набор данных будет обновляться по мере публикации новых исследований.

Направление будущих исследований связано с оценкой линейных или размерных параметров ко-

стей и определением геометрической формы фантомов. Для генерации воксельных фантомов будет использована программа "Trabecula" [136], при этом размеры вокселя не являются фиксированными. Как показали наши предварительные исследования, размер вокселя должен быть меньше средней толщины трабекул, как минимум, в 1,43 раза, а толщина трабекул, принятая для моделирования, варьирует от 0,075 до 0,3 мм (табл. 2). После генерации фантомов будет проводиться имитация транспорта излучений внутри воксельных фантомов методом Монте-Карло и расчет поглощенной энергии в ККМ от источника <sup>89,90</sup>Sr в костном объеме. Конечной целью этих расчетов является получение усредненных по скелету дозиметрических коэффициентов (коэффициентов конвертации), связывающих мощность поглощенной дозы в ККМ с удельной активностью <sup>89,90</sup>Sr в минерализованной кости. Эти коэффициенты рассчитываются отдельно для источников <sup>89,90</sup>Sr в трабекулах и в кортикальной кости для каждого фантома, а при усреднении - для всего скелета. Статьи, в которых описаны эти этапы исследований в настоящее время готовятся к публикации.

**Выводы**

Анализ распределения ККМ в скелете человека в зависимости от возраста выявил основные участки кровотока, которые должны быть смоделированы для каждого референтного возраста (новорожденные, дети в возрасте 1, 5 и 10 лет, подростки в возрасте 15 лет и взрослые).

В соответствии с полнотой имеющихся данных по измерениям параметров трабекулярной кости были выделены три группы костных сайтов/сегментов. При этом участки кровотока, которые содержат около 90% ККМ, относятся, в основном, к первой группе, то есть описаны достаточно полно для моделирования.

Наши данные подтверждают, что различные кости скелета имеют разную микроструктуру. Анализ возрастных изменений микроструктуры показал, что для каждой конкретной кости максимальные значения BV/TV наблюдаются для новорожденных (кроме ребер). Снижение BV/TV к возрасту 1 год выражено для разных костей в разной степени, после чего значение BV/TV либо увеличивается, либо остается на том же уровне. Для Tb.Th наблюдается противоположная закономерность.

Сбор и анализ опубликованных данных позволили создать анатомо-морфологическую основу для моделирования спонгиозы костных сегментов с использованием стохастического параметрического подхода.

**Благодарности:** Авторы выражают благодарность Брюсу Напье и Махаэлю Смиту за обсуждение материалов и полезные замечания

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Gillies M., Haylock R., Hunter N., Zhang W. Risk of Leukemia Associated with Protracted Low-Dose Radiation Exposure: Updated Results from the National Registry for Radiation Workers Study. *Radiat Res.* 2019;192;5:527-537. DOI: 10.1667/RR15358.1.
- Preston D.L., Sokolnikov M.E., Krestinina L.Y., Stram D.O. Estimates of Radiation Effects on Cancer Risks in the Mayak Worker, Techa River and Atomic Bomb Survivor Studies. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2017;173;1-3:26-31. DOI: 10.1093/rpd/new316.
- Krestinina L.Y., Davis F.G., Schonfeld S., Preston D.L., Degteva M., Epifanova S., et al. Leukaemia Incidence in the Techa River Cohort: 1953-2007. *Brit. J. Cancer.* 2013;109:2886-2893. DOI: 10.1038/bjc.2013.614.
- Akleyev A.V., Krestinina L.Yu., Degteva M.O., Tolstykh E.I. Consequences of the Radiation Accident at the Mayak Production Association in 1957. *J. Radiol. Prot.* 2017;37;3:19-42. DOI: 10.1088/1361-6498/aa7f8d.
- Дегтева М.О., Шишкина Е.А., Толстых Е.И., и др. Методологический подход к разработке дозиметрических моделей скелета человека для бета-излучающих радионуклидов // Радиационная гигиена. 2019. Т.12, № 2. С. 66-75. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-2-66-75. [Degteva M.O., Shishkina Ye.A., Tolstykh Ye.I., et al. Methodological Approach to Development of Dosimetric Models of the Human Skeleton for Beta-Emitting Radionuclides. *Radiatsionnaya gigiyena = Radiation Hygiene* 2019;12;2:66-75. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-2-66-75 (In Russ.)].
- Degteva M.O., Tolstykh E.I., Shishkina E.A., Sharagin P.A., Zalyapin V.I., Volchkova A.Yu., et al. Stochastic Parametric Skeletal Dosimetry model for Humans: General Description. *PLoS ONE.* 2021;16;10:e0257605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257605>.
- Shishkina E.A., Zalyapin V.I., Timofeev Yu.S., Degteva M.O., Smith M., Napier B. Parametric Stochastic Model of Bone Structures to Be Used in Computational Dosimetric Phantoms of Human Skeleton. *Radiation & Applications.* 2018;3;2:133-137. DOI: 10.21175/RadJ.2018.02.022.
- Zalyapin V.I., Timofeev Yu.S., Shishkina E.A. A Parametric Stochastic Model of Bone Geometry. *Bulletin of Southern Urals State University. Mathematical Modelling, Programming & Computer Software.* 2018;11;2:44-57. DOI:10.14529/mmp180204.
- Hough M., Johnson P., Rajon D., Jokisch D., Lee C., Bolch W. An Image-Based Skeletal Dosimetry Model for the ICRP Reference Adult Male—Internal Electron Sources. *Phys. Med. Biol.* 2011;56;8:2309-2346. DOI: 10.1088/0031-9155/56/8/001.
- O'Reilly S.E., DeWeese L.S., Maynard M.R., Rajon D.A., Wayson M.B., Marshall E.L., et al. An Image-Based Skeletal Dosimetry Model for the ICRP Reference Adult Female—Internal Electron Sources. *Phys. Med. Biol.* 2016;61;24:8794-8824. DOI: 10.1088/1361-6560/61/24/8794.
- Eckstein F., Matsuura M., Kuhn V., Priemel M., Müller R., Link T.M., et al. Sex Differences of Human Trabecular Bone Microstructure in Aging Are Site-Dependent. *J. Bone Miner Res.* 2007;22:817-824. DOI: 10.1359/JBMR.070301.
- ICRP Publication 89. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values. A Report of Age- and Gender-Related Differences in the Anatomical and Physiological Characteristics of Reference Individuals. *Annals of the ICRP.* 2002;32;3-4:5-265.
- Piney A. The Anatomy of the Bone Marrow. *Br. Med. J.* 1922;2:792-795.
- Custer R.P. An Atlas of the Blood and Bone Marrow. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1974. 44p.
- Hartsock R.J., Smith E.B., Petty C.S. Normal Variations with Aging of the Amount of Hematopoietic Tissue in Bone Marrow from the Anterior Iliac Crest. A Study Made from 177 Cases of Sudden Death Examined by Necropsy. *Am. J. Clin. Pathol.* 1965;43:326-331. DOI: 10.1093/ajcp/43.4.326.
- Emery J.L., Follett G.F. Regression of Bone-Marrow Haemopoiesis from the Terminal Digits in the Foetus and Infant. *Br. J. Haematol.* 1964;10;4:485-489. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1964.tb00725.x.
- Cristy M. Active Bone Marrow Distribution as a Function of Age in Humans. *Phys. Med. Biol.* 1981;26;3:389-400. DOI: 10.1088/0031-9155/26/3/003.
- Abu-Gheida I., Zaghal A., Naffaa L., Taddei P.J. Measured Distribution of Total Red Bone Marrow in Young Children. *Appl. Rad. Oncol.* 2021;10;2:30-37.
- Normal Pediatric Bone X-Ray. Available. URL: <https://radiologykey.com/normal-growth-normal-development-and-congenital-disorders/>; <https://bonexray.com/>; <http://bones.getthediagnosis.org/>; <http://bonepit.com/>; <https://radiopaedia.org/cases/>.
- Parfitt A.M., Drezner M.K., Glorieux F.H., Kanis J.A., Malluche H., Meunier P.J., et al. Bone Histomorphometry: Standardization of Nomenclature, Symbols, and Units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1987;2;6:595-610. <https://doi.org/10.1002/jbmr>.
- Dempster D.W., Compston J.E., Drezner M.K., Glorieux F.H., Kanis J.A., Malluche H., et al. Standardized Nomenclature, Symbols, and Units for Bone Histomorphometry: a 2012 Update of the Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2013;28;1:2-17. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1805>.
- Campbell B.A., Callahan J., Bressel M., Simoens N., Everitt S., Hofman M.S., et al. Distribution Atlas of Proliferating Bone Marrow in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Measured by FLT-PET/CT Imaging, With Potential Applicability in Radiation Therapy Planning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2015;92;5:1035-1043. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.027.
- Vogler J.B. 3rd, Murphy W.A. Bone Marrow Imaging. *Radiology.* 1988;168;3:679-693. DOI: 10.1148/radiology.168.3.3043546.
- Vande Berg B.C., Malghem J., Lecouvet F.E., Maldague B. Magnetic Resonance Imaging of Normal Bone Marrow. *Eur. Radiol.* 1998;8;8:1327-1334. DOI: 10.1007/s003300050547.
- Vande Berg B.C., Malghem J., Lecouvet F.E., Maldague B. Magnetic Resonance Imaging of the Normal Bone Marrow. *Skeletal. Radiol.* 1998;27;9:471-483. DOI: 10.1007/s002560050423.
- Hayman R., Verriotis M.A., Jovalekic A., Fenton A.A., Jeffery K.J. Anisotropic Encoding of Three-Dimensional Space by Place Cells and Grid Cells. *Nat. Neurosci.* 2011;14;9:1182-1188. DOI: 10.1038/nn.2892.
- Moore S.G., Dawson K.L. Red and Yellow Marrow in the Femur: Age-Related Changes in Appearance at MR Imaging. *Radiology.* 1990;175;1:219-223. DOI: 10.1148/radiology.175.1.2315484.
- Niu J., Feng G., Kong X., Wang J., Han P. Age-Related Marrow Conversion and Developing Epiphysis in the Proximal Femur: Evaluation with STIR MR Imaging. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2007;27;5:617-21. DOI: 10.1007/s11596-007-0537-8.
- Taccone A., Oddone M., Dell'Acqua A.D., Occhi M., Ciccone M.A. MRI "Road-Map" of Normal Age-Related Bone Marrow. II. Thorax, Pelvis and Extremities. *Pediatr Radiol.* 1995;25;8:596-606. DOI: 10.1007/BF02011826.
- Waitches G., Zawin J.K., Poznanski A.K. Sequence and Rate of Bone Marrow Conversion in the Femora of Children as Seen on Mr Imaging: Are Accepted Standards Accurate? *AJR Am. J. Roentgenol.* 1994;162;6:1399-1406. DOI: 10.2214/ajr.162.6.8192007.
- Ghedini G. Neue Beiträge zur Diagnostik der Krankheiten der hämatopoetischen Organe mittels Probepunktion des Knochenmarks. *Wien. klin. Wschr.* 1910;22:1840-1847.
- Zawin J.K., Jaramillo D. Conversion of Bone Marrow in the Humerus, Sternum, and Clavicle: Changes with Age on MR Images. *Radiology.* 1993;188;1:159-164. DOI: 10.1148/radiology.188.1.8511291.
- Yamada M., Matsuzaka T., Uetani M., Hayashi K., Tsuji Y., Nakamura T. Normal Age-Related Conversion of Bone Marrow in the Mandible: Mr Imaging Findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1995;165;5:1223-1228. DOI: 10.2214/ajr.165.5.7572508.
- Simonson T.M., Kao S.C. Normal Childhood Developmental Patterns in Skull Bone Marrow by MR Imaging. *Pediatr Radiol.* 1992;22;8:556-559. DOI: 10.1007/BF02015347.
- Taccone A., Oddone M., Occhi M., Dell'Acqua A.D., Ciccone M.A. MRI "Road-Map" of Normal Age-Related Bone Marrow. I. Cranial Bone and Spine. *Pediatr Radiol.* 1995;25;8:588-595. DOI: 10.1007/BF02011825.
- Sinha M.B., Rathore M., Sinha H.P. A Study of Variation of Sacral Hiatus in Dry Bone in Central Indian Region. *International J. of Healthcare and Biomedical Research.* 2014;2;4:46-52.
- Vasuki A.K., Sundaram K.K., Nirmaladevi M., Jamuna M.,

- Hezbizah D.J., Fenn T.K. Anatomical Variations of Sacrum and Its Clinical Significance. *Int. J. Anat. Res.* 2016;4;1:1859-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.16965/ijar.2015.352>.
38. Nastoulis E., Karakasi M.V., Pavlidis P., Thomaidis V., Fiska A. Anatomy and Clinical Significance of Sacral Variations: a Systematic Review. *Folia Morphol (Warsz)*. 2019;78;4:651-667. DOI: 10.5603/FM.a2019.0040.
  39. Cunningham C., Scheuer L., Black S.. *Developmental Juvenile Osteology*. London: Elsevier Academic Press. 2016. 622 p.
  40. Shagina N.B., Tolstykh E.I., Degteva M.O., Anspaugh L.R., Napier B.A. Age and Gender Specific Biokinetic Model for Strontium in Humans. *Journal of Radiological Protection*. 2015;35;1:87-127. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/35/1/87>.
  41. Stauber M., Müller R. Age-Related Changes in Trabecular Bone Microstructures: Global and Local Morphometry. *Osteoporos Int.* 2006;17;4:616-626. DOI: 10.1007/s00198-005-0025-6.
  42. Crane G.J., Fazzalari N.L., Parkinson I.H., Vernon-Roberts B. Age-Related Changes in Femoral Trabecular Bone in Arthritis. *Acta Orthop. Scand.* 1990;61;5:421-426. DOI: 10.3109/17453679008993554.
  43. Greenwood C., Clement J., Dicken A., et al. Age-Related Changes in Femoral Head Trabecular Microarchitecture. *Aging Dis.* 2018;9;6:976-987. DOI: 10.14336/AD.2018.0124.
  44. Rehman M.T., Hoyland J.A., Denton J., Freemont A.J. Age related Histomorphometric Changes in Bone in Normal British Men and Women. *J. Clin. Pathol.* 1994;47;6:529-534. DOI: 10.1136/jcp.47.6.529.
  45. Parfitt A.M., Mathews C.H., Villanueva A.R., Kleerekoper M., Frame B., Rao D.S. Relationships between Surface, Volume, and Thickness of Iliac Trabecular Bone in Aging and in Osteoporosis. Implications for the Microanatomic and Cellular Mechanisms of Bone Loss. *J. Clin. Invest.* 1983;72;4:1396-1409. DOI: 10.1172/JCI111096.
  46. Wilke H.J., Zanker D., Wolfram U. Internal Morphology of Human Facet Joints: Comparing Cervical and Lumbar Spine with Regard to Age, Gender And the Vertebral Core. *J. Anat.* 2012;220;3:233-241. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2011.01465.
  47. Cotter M.M., Simpson S.W., Latimer B.M., Hernandez C.J. Trabecular Microarchitecture of Hominoid Thoracic Vertebrae. *Anat. Rec.* 2009;292;8:1098-1106. DOI: 10.1002/ar.20932.
  48. Юрьев В.В., Симаходский, Н. Н., Хомич Н.Н., Воронович М.М. Рост и развитие ребенка. СПб.: Изд-во Санкт Петербург. 2007. [Yuryev V.V., Simakhodskiy, N. N., Khomich N.N., Voronovich M.M. Rost i Razvitiye Rebenka = Growth and Development of the Child. St. Petersburg Publ., 2007 (In Russ.)].
  49. Salle B.L., Rauch F., Travers R., Bouvier R., Glorieux F.H. Human Fetal Bone Development: Histomorphometric Evaluation of the Proximal Femoral Metaphysis. *Bone*. 2002;30;6:823-828. DOI: 10.1016/s8756-3282(02)00724-x.
  50. Ryan T.M., Krovitz G.E. Trabecular Bone Ontogeny in the Human Proximal Femur. *J. Hum. Evol.* 2006;51;6:591-602. DOI: 10.1016/j.jhevol.2006.06.004.
  51. Ryan T.M., Raichlen D.A., Gosman J.H. Structural and Mechanical Changes in Trabecular Bone During Early Development in the Human Femur and Humerus. Chapter 12. *Building Bones: Bone Formation and Development in Anthropology*. Cambridge University Press, 2017. P. 281-302. <https://doi.org/10.1017/9781316388907.013>.
  52. Milovanovic P., Djonic D., Hahn M., Amling M., Busse B., Djuric M. Region-Dependent Patterns of Trabecular Bone Growth in the Human Proximal Femur: A Study of 3D Bone Microarchitecture from Early Postnatal to Late Childhood Period. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2017;164;2:281-291. DOI: 10.1002/ajpa.23268.
  53. Pafundi D. Image-Based Skeletal Tissues and Electron Dosimetry Models for the ICRP Reference Pediatric Age Series. A Dissertation Presented to the Graduate Schools of the University of Florida in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of the Philosophy. University of Florida, 2009.
  54. Spencer T., Scholar M. Quantitative Analysis of Cortical and Trabecular Bone in Three Human Populations. *McNair Research Journal*. 2015;68-81. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Quantitative-Analysis-of-Cortical-and-Trabecular-in-Spencer-Ryan/b9c6f68f93a60030aada62879770291bb2088631>.
  55. Wen X.X., Zong C.L., Xu C., Ma X.Y., Wang F.Q., Feng Y.F., et al. Optimal Sample Volumes of Human Trabecular Bone in  $\mu$ CT Analysis Within Vertebral Body and Femoral Head. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8;10:17868-17879.
  56. Fazzalari N.L., Parkinson I.H. Femoral Trabecular Bone of Osteoarthritic and Normal Subjects in an Age and Sex Matched Group. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6;6:377-382. DOI: 10.1053/joca.1998.0141.
  57. Doershuk L.J., Saers J.P.P., Shaw C.N., Jashashvili T., Carlson K.J., Stock J.T., et al. Complex Variation of Trabecular Bone Structure in the Proximal Humerus and Femur of Five Modern Human Populations. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2019;168;1:104-118. DOI: 10.1002/ajpa.23725.
  58. Djuric M., Djonic D., Milovanovic P., Nikolic S., Marshall R., Marinkovic J., et al. Region-Specific Sex-Dependent Pattern of Age-Related Changes of Proximal Femoral Cancellous Bone and its Implications on Differential Bone Fragility. *Calcif Tissue Int.* 2010;86;3:192-201. DOI: 10.1007/s00223-009-9325-8.
  59. Turunen M.J., Prantner V., Jurvelin J.S., Kröger H., Isaksson H. Composition and Microarchitecture of Human Trabecular Bone Change with Age and Differ between Anatomical Locations. *Bone*. 2013;54;1:118-125. DOI: 10.1016/j.bone.2013.01.045.
  60. Fazzalari N.L., Kuliwaba J.S., Atkins G.J., Forwood M.R., Findlay D.M. The Ratio of Messenger RNA Levels of Receptor Activator of Nuclear Factor KappaB Ligand to Osteoprotegerin Correlates with Bone Remodeling Indices in Normal Human Cancellous Bone But not in Osteoarthritis. *J. Bone Miner. Res.* 2001;16;6:1015-1027. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.6.1015.
  61. Truong L.H., Kuliwaba J.S., Tsangari H., Fazzalari N.L. Differential Gene Expression of Bone Anabolic Factors and Trabecular Bone Architectural Changes in the Proximal Femoral Shaft of Primary Hip Osteoarthritis Patients. *Arthritis Res. Ther.* 2006;8;6:R188. DOI: 10.1186/ar2101.
  62. Tsangari H., Kuliwaba J.S., Fazzalari N.L. Trabecular Bone Modeling and Subcapital Femoral Fracture. *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7;1:69-73.
  63. Gosman J.H., Stout S.D., Larsen C.S. Skeletal Biology over the Life Span: a View from the Surfaces. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2011;146;Suppl53:86-98. DOI: 10.1002/ajpa.21612.
  64. Scherf H., Harvati K., Hublin J.J. A comparison of Proximal Humeral Cancellous Bone of Great Apes and Humans. *J. Hum. Evol.* 2013;65;1:29-38. DOI: 10.1016/j.jhevol.2013.03.008.
  64. Barvencik F., Gebauer M., Beil F.T., Vettorazzi E., Mumme M., Rupprecht M., et al. Age- and Sex-Related Changes of Humeral Head Microarchitecture: Histomorphometric Analysis of 60 Human Specimens. *Journal of Orthopaedic Research*. 2010;28;1:18-26. DOI: 10.1002/jor.20957.
  65. Yakacki C.M., Poukalova M., Guldberg R.E. The Effect of the Trabecular Microstructure on the Pullout Strength of Suture Anchors. *J. Biomech.* 2010;43;10:1953-1959. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2010.03.013.
  66. Gosman J.H., Ketcham R.A. Patterns in Ontogeny of Human Trabecular Bone from SunWatch Village in the Prehistoric Ohio Valley: General Features of Microarchitectural Change. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2009;138;3:318-332. DOI: 10.1002/ajpa.20931.
  67. Ding M., Lin X., Liu W. Three-Dimensional Morphometric Properties of Rod- And Plate-Like Trabeculae in Adolescent Cancellous Bone. *J. Orthop. Translat.* 2017;12:26-35. DOI: 10.1016/j.jot.2017.10.001. eCollection 2018 Jan.
  68. Saers J.P., Cazorla-Bak Y., Shaw C.N., Stock J.T., Ryan T.M. Trabecular Bone Structural Variation Throughout the Human Lower Limb. *J. Hum. Evol.* 2016;97:97-108. DOI: 10.1016/j.jhevol.2016.05.012.
  69. Acquah F., Robson Brown K.A., Ahmed F., Jeffery N., Abel R.L. Early Trabecular Development in Human Vertebrae: Overproduction, Constructive Regression, and Refinement. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:67. DOI: 10.3389/fendo.2015.00067. eCollection 2015.
  70. Kneissel M., Roschger P., Steiner W., Schamall D., Kalchauer G., Boyde A., et al. Cancellous Bone Structure in the Growing and Aging Lumbar Spine in a Historic Nubian Population. *Calcif Tissue Int.* 1997;61:95-100. DOI: 10.1007/s002239900302.
  71. Vijayapalan V., Sutton-Smith P., Parkinson I.H., Martin R.B., Fazzalari N.L. Trabecular Rod Thickness by Direct Measurement from 3D SEM Anaglyphs. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2003;271;2:286-290. DOI: 10.1002/ar.a.10035.
  72. Lochmüller E.M., Kristin J., Matsuura M., Kuhn V., Hudelmaier M., Link T.M., et al. Measurement of Trabecular Bone Microstructure Does Not Improve Prediction of Mechanical Failure Loads at the Distal Radius Compared with Bone Mass Alone. *Calcif Tissue Int.* 2008;83:293-299 DOI 10.1007/s00223-008-9172-z.
  73. Шепелькевич А.П., Кабак С.Л., Рогов Ю.И., и др. Морфо-



- логические изменения костной ткани при сахарном диабете 1-го типа // Военная медицина. 2011. Т.21. № 4. С. 68-73. [Shepelkevich A.P., Kabak S.L., Rogov Yu.I., et al. Morphological Changes in Bone Tissue in Type 1 Diabetes Mellitus. *Voen'naya Meditsina*. 2011;4;21:68-73 (In Russ.).]
74. Beuf O., Newitt D.C., Mosekilde L., Majumdar S. Trabecular Structure Assessment in Lumbar Vertebrae Specimens Using Quantitative Magnetic Resonance Imaging and Relationship with Mechanical Competence. *J. Bone Miner Res.* 2001;16;8:1511-1519. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.8.1511.
  75. Ostojic Z., Cvijanovic O., Bobinac D., Zoricic S., Sosa I., Marić I., et al. Age-Related and Gender-Related Differences between Human Vertebral and Iliac Crest Bone—a Histomorphometric Study on the Population of the Mediterranean Coast of Croatia. *Coll. Antropol.* 2006;30;1:49-54.
  76. Wang Q., Ghasem-Zadeh A., Wang X., Iuliano-Burns S., Seaman E. Trabecular Bone of Growth Plate Origin Influences Both Trabecular and Cortical Morphology in Adulthood. *J. Bone Miner. Res.* 2011;26:1577-1583. DOI:10.1002/jbmr.360.
  77. Mosekilde L. Sex Differences in Age-Related Loss of Vertebral Trabecular Bone Mass and Structure—Biomechanical Consequences. *Bone.* 1989;10;6:425-432. DOI: 10.1016/8756-3282(89)90074-4.
  78. Grote H.J., Amling M., Vogel M., Hahn M., Pösl M., Delling G. Intervertebral Variation in Trabecular Microarchitecture Throughout the Normal Spine in Relation to Age. *Bone.* 1995;16;3:301-308. DOI: 10.1016/8756-3282(94)00042-5.
  79. Cotter M., David A., Scott W., Bruce L., Christopher J., Human Evolution and Osteoporosis-Related Spinal Fractures. *PLoS One.* 2011;6;10:e26658. DOI: 10.1371/journal.pone.0026658.
  80. Cunningham C.A., Black S.M. Anticipating Bipedalism: Trabecular Organization in the Newborn Ilium. *J. Anat.* 2009;214;6:817-829. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2009.01073.
  81. Glorieux F.H., Travers R., Taylor A., Bowen J.R., Rauch F., Norman M., et al. Normative Data for Iliac Bone Histomorphometry in Growing Children. *Bone.* 2000;26;2:103-109. DOI: 10.1016/S8756-3282(99)00257-4.
  82. Volpato V. Bone Endostructure Morphogenesis of the Human Ilium. *C. R. Palevol.* 2008;7:463-471. DOI: 10.1016/j.crpv.2008.06.001.
  83. Pereira R.C., Bischoff D.S., Yamaguchi D., Salusky I.B., Wesseling-Perry K. Micro-CT in the Assessment of Pediatric Renal Osteodystrophy by Bone Histomorphometry. *Clin J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;11;3:481-487. DOI: 10.2215/CJN.04810515.
  84. Ostertag A., Cohen-Solal M., Audran M., Legrand E., Marty C., Chappard D., et al. Vertebral Fractures Are Associated with Increased Cortical Porosity in Iliac Crest Bone Biopsy of Men With Idiopathic Osteoporosis. *Bone.* 2009;44;3:413-417. DOI: 10.1016/j.bone.2008.11.004.
  85. Shahtaheri S.M. Comparison of Cancellous Bone Histomorphometry Between Young Men and Women. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2006;9:1338-1341. DOI: 10.3923/pjbs.2006.1338.1341.
  86. Cohen A., Dempster D.W., Müller R., Guo X.E., Nickolas T.L., Liu X.S., et al. Assessment of Trabecular and Cortical Architecture and Mechanical Competence of Bone by High-Resolution Peripheral Computed Tomography: Comparison with Transiliac Bone Biopsy. *Osteoporos Int.* 2010;21;2:263-273. DOI: 10.1007/s00198-009-0945-7.
  87. Ulrich D., van Rietbergen B., Laib A., Rügsegger P. The Ability of Three-Dimensional Structural Indices to Reflect Mechanical Aspects of Trabecular Bone. *Bone.* 1999;25;1:55-60. DOI: 10.1016/S8756-3282(99)00098-8.
  88. Tamminen I.S., Isaksson H., Aul A.S., Honkanen E., Jurvelin J.S., Kröger H. Reproducibility and Agreement of Micro-CT and Histomorphometry in Human Trabecular Bone with Different Metabolic Status. *J. Bone Miner Metab.* 2011;29;4:442-448. DOI: 10.1007/s00774-010-0236-6.
  89. Qiu S., Rao D.S., Palnitkar S., Parfitt A.M. Independent and Combined Contributions of Cancellous and Cortical Bone Deficits to Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women. *J. Bone Miner Res.* 2006;21;11:1791-6. DOI: 10.1359/jbmr.060801.
  90. Mohsen S.S. Comparison of Cancellous Bone Histomorphometry between Young Men and Women. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2006;9;7:1338-1341. DOI: 10.3923/pjbs.2006.1338.1341.
  91. Byers S., Moore A.J., Byard R.W., Fazzalari N.L. Quantitative Histomorphometric Analysis of the Human Growth Plate from Birth to Adolescence. *Bone.* 2000;27;4:495-501. DOI: 10.1016/S8756-3282(00)00357-4.
  92. Mailhot G., Dion N., Farlay D., Rizzo S., Bureau N.J., Jomphe V.S., et al. Impaired Rib Bone Mass and Quality in End-Stage Cystic Fibrosis Patients. *Bone.* 2017;98:9-17. DOI: 10.1016/j.bone.2017.02.007.
  93. Hazrati-Marangalou J., Ito K., Taddei F., van Rietbergen B. Inter-Individual Variability of Bone Density and Morphology Distribution in the Proximal Femur and T12 Vertebra. *Bone.* 2014;60:213-220. DOI: 10.1016/j.bone.2013.12.019.
  94. Chen H., Shoumura S., Emura S., Bunai Y. Regional Variations of Vertebral Trabecular Bone Microstructure with Age and Gender. *Osteoporos Int.* 2008;19;10:1473-1483. DOI: 10.1007/s00198-008-0593-3.
  95. Nguyen T.V., Melville A., Nath S., Story C., Howell S., Sutton R., et al. Bone Marrow Recovery by Morphometry during Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *PLoS One.* 2015;10;5:e0126233. DOI: 10.1371/journal.pone.0126233.
  96. Deguet C., Chappard D., Libouban H., Airagnes G., Rougemallart C., Telmon N. The Contribution of Micro-CT to the Evaluation of Trabecular Bone at the Posterior Part of the Auricular Surface in Men. *Int. J. Legal Med.* 2018;132;4:1231-1239. DOI: 10.1007/s00414-014-1139-1.
  97. Wade A., Nelson A., Garvin G., Holdsworth D.W. Preliminary Radiological Assessment Of Age-Related Change in the Trabecular Structure of the Human os Pubis. *J. Forensic Sci.* 2011;56;2:312-319. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2010.01643.x.
  98. Jadzic J., Mijucic J., Nikolic S., Djuric M., Djonic D. The Comparison of Age- and Sex-Specific Alteration in Pubic Bone Microstructure: A Cross-Sectional Cadaveric Study. *Exp. Gerontol.* 2021;150:111375. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111375.
  99. Rodriguez-Florez N., Ibrahim A., Hutchinson J.C., Borghi A., James G., Arthurs O.J., et al. Cranial Bone Structure in Children with Sagittal Craniosynostosis: Relationship with Surgical Outcomes. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2017;70;11:1589-1597. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.06.017.
  100. Torres-Lagares D., Tulasne J.F., Pouget C., Llorens A., Saffar J.L., Lesclous P. Structure and Remodelling of the Human Parietal Bone: an Age and Gender Histomorphometric Study. *J. Craniomaxillofac Surg.* 2010;38;5:325-330. DOI: 10.1016/j.jcms.2009.07.012.
  101. Boruah S., Paskoff G.R., Shender B.S., Subit D.L., Salzar R.S., Crandall J.R. Variation of Bone Layer Thicknesses and Trabecular Volume Fraction in the Adult Male Human Calvarium. *Bone.* 2015;77:120-134. DOI: 10.1016/j.bone.2015.04.03.
  102. Lor'h-Bukiet L.I., Tulasne J.F., Llorens A., Lesclous P. Parietal Bone as Graft Material for Maxillary Sinus Floor Elevation: Structure and Remodeling of the Donor and of Recipient Sites. *Clin. Oral. Implants. Res.* 2005;16;2:244-9. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2004.01102.x.
  103. Alexander S.L., Rafaels K., Gunnarsson C.A., Weerasooriya T. Morphological Characterization of the Frontal and Parietal Bones of the Human Skull. Technical Report. US Army Research Laboratory. Aberdeen Proving Ground, MD 21005-5066. 2017.
  104. Hwang K., Hollinger J.O., Chung R.S., Lee S.I. Histomorphometry of Parietal Bones Versus Age and Race. *J. Craniofac Surg.* 2000;11;1:17-23. DOI: 10.1097/00001665-200011010-00004.
  105. García Gil O., Cambra-Moo O., Audije Gil J., Nacarino-Meneses C., Rodríguez Barbero M.A., Rascón Pérez J., et al. Investigating Histomorphological Variations in Human Cranial Bones Through Ontogeny. *C. R. Palevol.* 2016;15:527-535. DOI: 10.1016/j.crpv.2015.04.006.
  106. Mulder L., van Rietbergen B., Noordhoek N.J., Ito K. The Ability of Flat-Panel Fluoroscopy CT to Quantify Vertebral Trabecular Architecture. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. Poster No. 1389. 2010.
  107. Yan Y.-B., Qi W., Wang J., Liu L.-F., Teo E.-C., Tianxia Q., et al. Relationship between Architectural Parameters and Sample Volume of Human Cancellous Bone in Micro-CT Scanning. *Medical Engineering & Physics.* 2011;33;6:764-769.
  108. Amling M., Hahn M., Wening V.J., Grote H.J., Delling G. The Microarchitecture of the Axis as the Predisposing Factor for Fracture of the Base of the Odontoid Process. A Histomorphometric Analysis of Twenty-Two Autopsy Specimens. *J. Bone Joint Surg Am.* 1994;76;12:1840-1846. DOI:10.2106/00004623-199412000-00011.
  109. Maquer G., Musy S.N., Wandel J., Gross T., Zysset P.K. Bone Volume Fraction and Fabric Anisotropy Are Better Determinants

- of Trabecular Bone Stiffness than Other Morphological Variables. *J. Bone Miner Res.* 2015;30:1000–1008. DOI:10.1002/jbmr.2437.
110. Lochmüller E.M., Kristin J., Matsuura M., Kuhn V., Hudelmaier M., Link T.M., et al. Measurement of Trabecular Bone Microstructure Does Not Improve Prediction of Mechanical Failure Loads at the Distal Radius Compared with Bone Mass Alone. *Calcif Tissue Int.* 2008;83:293–299 DOI 10.1007/s00223-008-9172-z.
  111. Chirchir H., Kivell T.L., Ruff C.B., Hublin J.J., Carlson K.J., Zipfel B., et al. Recent Origin of Low Trabecular Bone Density in Modern Humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2015;112:2:366–371. DOI: 10.1073/pnas.1411696112. Epub 2014 Dec 22.
  112. Zhou B. Bone Quality Assessment Using High Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT). Thesis Doctoral. Columbia University Libraries. 2015.
  113. Kirmani S., Christen D., van Lenthe G.H., Fischer P.R., Bouxsein M.L., McCready L.K., et al. Bone Structure at the Distal Radius During Adolescent Growth. *J. Bone Miner Res.* 2009;24:6:1033–1042. DOI: 10.1359/jbmr.081255.
  114. Mitchell D.M., Caksa S., Yuan A., Bouxsein M.L., Misra M., Burnett-Bowie S.M. Trabecular Bone Morphology Correlates With Skeletal Maturity and Body Composition in Healthy Adolescent Girls. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2018;103;1:336–345. DOI:10.1210/jc.2017-01785.
  115. Gabel L., Macdonald H.M., McKay H.A. Sex Differences and Growth-Related Adaptations in Bone Microarchitecture, Geometry, Density, and Strength from Childhood to Early Adulthood: A Mixed Longitudinal HR-pQCT Study. *J. Bone Miner Res.* 2017;32:2:250–263. DOI:10.1002/jbmr.2982.
  116. Farr J.N., Khosla S. Skeletal Changes Through the Lifespan—from Growth to Senescence. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015;11:9:513–521. DOI: 10.1038/nrendo.2015.89.
  117. Määttä M., Macdonald H.M., Mulpuri K., McKay H.A. Deficits in Distal Radius Bone Strength, Density and Microstructure Are Associated with Forearm Fractures in Girls: an HR-pQCT Study. *Osteoporos Int.* 2015;26;3:1163–1174. DOI:10.1007/s00198-014-2994-9.
  118. Kawalilak C.E., Bunyamin A.T., Björkman K.M., Johnston J.D., Kontulainen S.A. Precision of Bone Density and Micro-architectural Properties at the Distal Radius and Tibia in Children: an HR-pQCT Study. *Osteoporos Int.* 2017;28;11:3189–3197. 2011 DOI: 10.1007/s00198-017-4185-y.
  119. Yang H., Yu A., Burghardt A.J., Virayavanich W., Link T.M., Imboden J.B., et al. Quantitative Characterization of Metacarpal and Radial Bone in Rheumatoid Arthritis Using High Resolution-Peripheral Quantitative Computed Tomography. *Int. J. Rheum. Dis.* 2017;20:353–362. DOI:10.1111/1756-185X.12558.
  120. Kocijan R., Muschitz C., Haschka J., Hans D., Nia A., Geroldinger A., et al. Bone Structure Assessed by HR-pQCT, TBS and DXL in Adult patients with Different Types of Osteogenesis Imperfecta. *Osteoporos Int.* 2015;26;10:2431–2440. DOI: 10.1007/s00198-015-3156-4.
  121. Li X., Williams P., Curry E.J., Choi D., Craig E.V., Warren R.F., et al. Trabecular Bone Microarchitecture and Characteristics in Different Regions of the Glenoid. *Orthopedics.* 2015;38;3:163–168. DOI: 10.3928/01477447-20150305-52.
  122. Knowles N.K., Langohr G.G.D., Faioghi M., Nelson A., Ferreira L.M. Development of a Validated Glenoid Trabecular Density-Modulus Relationship. *J. Mech. Behav Biomed Mater.* 2019;90:140–145. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2018.10.013.
  123. Jun B.J., Vasanthi A., Ricchetti E.T., Rodriguez E., Subhas N., Li Z.M., Iannotti J.P. Quantification of Regional Variations in Glenoid Trabecular Bone Architecture and Mineralization Using Clinical Computed Tomography Images. *J. Orthop. Res.* 2018;36;1:85–96. DOI: 10.1002/jor.23620.
  124. Frich L.H., Odgaard A., Dalstra M. Glenoid Bone Architecture. *J. Shoulder Elbow Surg.* 1998;7;4:356–361. DOI: 10.1016/s1058-2746(98)90023-4.
  125. Milenković P. Age Estimation Based on Analyses of Sternal End of Clavicle and the First Costal Cartilage Doctoral Dissertation. Belgrade, University of Belgrade School of Medicine, 2013.
  126. Gao S., Ren L., Qui R., Wu Z., Li C., Li J. Electron Absorbed Fractions in an Image-Based Microscopic Skeletal Dosimetry Model of Chinese Adult Male. *Radiat Prot Dosimetry.* 2017;175;4:450-459. DOI: 10.1093/rpd/ncw372.
  127. Baur-Melnyk A. Magnetic Resonance Imaging of the Bone Marrow. Springer Science & Business Media. 2012.
  128. Bartl R., Frisch B. Biopsy of Bone in Internal Medicine – an Atlas and Sourcebook. London, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1993.
  129. Arabi A. A Quantitative Analysis of the structure of Human Sternum. *J. Med. Phys.* 2009;34;2:80–86. DOI: 10.4103/0971-6203.51934.
  130. Chirchir H., Ruff C.B., Junno J.A., Potts R. Low Trabecular Bone Density in Recent Sedentary Modern Humans. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2017;162;3:550–560. DOI: 10.1002/ajpa.23138.
  131. Saeers J. Ontogeny and Functional Adaptation of Trabecular Bone in the Human Foot. Doctoral Thesis. University of Cambridge, 2017.
  132. Parisien M.V., McMahon D., Pushparaj N., Dempster D.W. Trabecular Architecture in Iliac Crest Bone Biopsies: Intra-Individual Variability in Structural Parameters and Changes with Age. *Bone.* 1988;9;5:289–295. DOI: 10.1016/8756-3282(88)90012-9.
  133. Van Dessel J., Huang Y., Depypere M., Rubira-Bullen I., Maes F., Jacobs R. A Comparative Evaluation of Cone Beam CT and Micro-CT on Trabecular Bone Structures in the Human Mandible. *Dentomaxillofac Radiol.* 2013;42;8:20130145. DOI: 10.1259/dmfr.20130145.
  134. Ibrahim N., Parsa A., Hassan B., van der Stelt P., Aartman I.H.A., Nambiar P. Influence of Object Location in Different FOVs on Trabecular Bone Microstructure Measurements Of Human Mandible: A Cone-Beam CT Study. *Dentomaxillofac Radiology* 2014;43:20130329. DOI:10.1259/dmfr.20130329.
  135. Fanuscu M.I., Chang T.L. Three-Dimensional Morphometric Analysis of Human Cadaver Bone: Microstructural Data from Maxilla and Mandible. *Clin. Oral. Implants Res* 2004;15:213–218. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2004.00969.x.
  136. Shishkina E.A., Timofeev Y.S., Volchkova A.Y., Sharagin P.A., Zalyapin V.I., Degteva M.O., et al. Trabecula: a Random Generator Of Computational Phantoms for Bone Marrow Dosimetry. *Health Phys.* 2020;118;1:53–59. DOI: 10.1097/HP.0000000000001127.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 13.08.2022. Принята к публикации: 28.08.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 13.08.2022. Accepted for publication: 28.08.2022

А.А. Завьялов<sup>1</sup>, Д.А. Андреев<sup>2</sup>, С.Е. Варламова<sup>1</sup>**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКО-  
КЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ДЕМОНИСТРИРУЮТ МНОГООБЕЩАЮЩИЕ  
РЕЗУЛЬТАТЫ: КОНГРЕСС ASCO 2022**<sup>1</sup>ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва<sup>2</sup>ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента  
Департамента здравоохранения г. Москвы

Контактное лицо: Завьялов Александр Александрович: azav06@mail.ru

**Резюме**

Рак легкого (РЛ) – это часто диагностируемая злокачественная опухоль, ежегодно уносящая жизни около 1,8 млн. человек по всему миру. В Российской Федерации группа опухолей органов дыхания: трахея, бронхи и легкое [1] занимает третье место (9,4%, оба пола) в структуре онкологической заболеваемости после злокачественных новообразований кожи с меланомой (15,0%), молочной железы (11,6%). До 80 % выявленных злокачественных опухолей легких приходится на долю немелкоклеточного рака (НМРЛ) [1]. Среди пациентов с НМРЛ, в 70 % случаев диагностируется IIIB - IV стадии процесса Медиана выживаемости больных этой группы составляет 4–5 месяцев, и только 10 % из них переживают 1 год с момента установления диагноза.

В данном исследовании изучены наиболее передовые клинические разработки по терапии метастатического НМРЛ, обсуждавшихся на Ежегодном конгрессе ASCO - 2022: новые опции терапии мНМРЛ с мутациями KRAS и другие стратегии таргетной терапии мНМРЛ.

Рассмотренные клинические разработки, посвященные таргетной комбинированной терапии метастатического НМРЛ, показывают многообещающие результаты и приемлемый профиль лекарственной безопасности при ее персонализированном назначении пациентам после прогрессирования в условиях стандартного лечения. Представленные на ASCO – 2022 результаты клинических исследований новейших лекарственных молекул свидетельствуют об их серьезной противоопухолевой эффективности. Персонализированные методы избирательного подавления специфических эффекторных путей онкогенеза обладают определенными клиническими преимуществами.

**Ключевые слова:** метастатический немелкоклеточный рак легкого, клинические исследования, таргетная терапия, KRAS, MET, EGFR

**Для цитирования:** Завьялов А.А., Андреев Д.А., Варламова С.Е. Клинические исследования терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого демонстрируют многообещающие результаты: конгресс ASCO 2022//Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 3. С. 41–47. DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-41-47

A.A. Zavyalov<sup>1</sup>, D.A. Andreev<sup>2</sup>, S.E. Varlamova<sup>1</sup>**Clinical trials of metastatic non-small cell lung cancer therapy show promising results: ASCO Congress 2022**<sup>1</sup>A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia<sup>2</sup>The State Budgetary Institution Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management  
of Moscow Health Department. Moscow, Russian Federation

Contact person: Bodrov Anton Vladimirovich: Bodroff.Antoha@yandex.ru

**Abstract**

Lung cancer (LC) is a commonly diagnosed malignant tumor that annually claims the lives of about 1.8 million peoples. In the Russian Federation, the group of tumors of the respiratory organs: trachea, bronchi and lung occupies the third place (9.4%, both sexes) in the structure of oncological morbidity after malignant neoplasms of the skin with melanoma (15.0%), breast (11.6%). Up to 80% of detected malignant lung tumors are non-small cell carcinoma (NSCLC). Among patients with NSCLC, stage IIIB-IV of the process is diagnosed in 70% of cases. The median survival of patients in this group is 4-5 months, and only 10% of them survive 1 year from the moment of diagnosis.

This study explored the most advanced clinical developments in the treatment of metastatic NSCLC discussed at the ASCO Annual Congress - 2022: new treatment options for mNSCLC with KRAS mutations and other targeted therapy strategies for mNSCLC.

The reviewed clinical developments on targeted combination therapy for metastatic NSCLC show promising results and an acceptable drug safety profile for its personalized administration to patients after progression under standard treatment conditions. Presented at ASCO - 2022, the results of clinical trials of the latest drug molecules indicate their serious antitumor efficacy. Personalized methods of selective suppression of specific effector pathways of oncogenesis have certain clinical advantages.

**Keywords:** metastatic non-small cell lung cancer, clinical trials, targeted therapy, KRAS, MET, EGFR

**For citation:** Zavyalov AA, Andreev DA, Varlamova SE. Clinical trials of metastatic non-small cell lung cancer therapy show promising results: ASCO Congress 2022. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.3:41-47. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-41-47

## Введение

Рак легкого (РЛ) – это часто диагностируемая злокачественная опухоль, ежегодно уносящая жизни около 1,8 млн. человек по всему миру [2], [3]. В Российской Федерации группа опухолей органов дыхания: трахея, бронхи и легкое – занимает третье место (9,4%, оба пола) в структуре онкологической заболеваемости после злокачественных новообразований кожи с меланомой (15,0%), молочной железы (11,6%) [4], [5]. В зарубежных странах РЛ также является ведущей онкологической патологией. Например, в Нидерландах РЛ занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗНО), являясь причиной свыше 10 тыс. смертей ежегодно [6].

До 80 % выявленных злокачественных опухолей легких приходится на долю немелкоклеточного рака (НМРЛ) [1]. Среди пациентов с НМРЛ, в 70 % случаев диагностируется III–IV стадии процесса. Медиана выживаемости больных этой группы составляет 4–5 месяцев, и только 10 % из них переживают 1 год с момента установления диагноза [7].

В соответствии с задачами Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», предусматривающего значительное снижение смертности от новообразований до 185 случаев на 100 тыс. населения, в РФ продолжается совершенствование качества и доступности для граждан самых современных и наиболее эффективных опций противоопухолевого лечения. [8]. Популяризация в клинической практике московского городского здравоохранения инновационных технологий ведения пациентов с метастатическим НМРЛ (мНМРЛ) напрямую отвечает целям Федерального проекта.

В начале июня 2022 года состоялся Ежегодный конгрессе Американского научного общества клинической онкологии (ASCO) на котором были представлены обнадеживающие результаты клинических разработок, посвященных новым подходам к терапии в том числе пациентов с мНМРЛ [9].

Показателен опыт организации работы онкологической службы в Нидерландах, так как в этой стране отмечается достаточно высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями при значениях онкологической смертности, близких к средним по Евросоюзу, а численность населения сопоставима, например, с Московским регионом Российской Федерации.

Таким образом, целью данного исследования стало изучение наиболее передовых клинических разработок по терапии метастатического НМРЛ, дискутировавшихся на цифровой платформе MED-Talks.nl (Хильверсум, Нидерланды, 2022 [10]) по результатам докладов на Ежегодном конгрессе ASCO - 2022: новые опции терапии мНМРЛ с мутациями KRAS и другие стратегии таргетной терапии мНМРЛ [10].

## Материалы и методы

Данное научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой медицинской платформы MEDtalks.nl (Хилверсум, Нидерланды),

PubMed / Medline и Google. В поисковых строках использовались словарные формы: «lung cancer», «longcancer», «longcarcinoma», «ASCO», «2022» и другие. Отбирались информационные ресурсы на английском, нидерландском и русском языках.

## Результаты

Клиническое исследование KRYSTAL-1: эффективность адаграсиба (MRTX849) у пациентов с НМРЛ и наличием мутации KRASG12C, а также прогрессирующих «untreated» метастазов в ЦНС

Мутация KRASG12C встречается в 14% случаев НМРЛ. KRAS является ключевым медиатором сигнального каскада RAS / MAPK, опосредующего молекулярные сигналы клеточного роста и пролиферации.

Метастазы в ЦНС выявляются у 27–42% пациентов с НМРЛ и наличием мутации KRASG12C на момент постановки диагноза [11]. Медиана общей выживаемости у этой группы пациентов составляет около 5 месяцев. KRYSTAL-1 (NCT03785249) [12] – это поэтапное исследование фазы 1/2, в котором изучается эффективность адаграсиба в монорежиме или в комбинации с другими препаратами у пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях при наличии мутации KRASG12C [13]. Адаграсиб является ингибитором KRASG12C, который необратимо и селективно связывает KRASG12C, удерживая его в неактивном состоянии. Фармакокинетические свойства адаграсиба оптимизированы с целью увеличения периода полувыведения (~24 часа).

Пациенты, включенные в фазу исследования 1b получали адаграсиб в дозе 600 мг два раза в сутки. По состоянию на 31 декабря 2021 г. медиана наблюдения составила 6,6 месяца (было включено 25 пациентов с НМРЛ). Средний возраст пациентов составлял 66 лет, 52% были женщинами, у 28% и 72% регистрировался функциональный статус по шкале ECOG 0 и 1 соответственно. Медиана предшествующей системной терапии составляла 1 линию (диапазон 0 – 4+). Частота объективного интракраниального ответа в соответствии с модифицированными критериям RANO по итогам слепых централизованных экспертных заключений составила 31,6% (6 / 19; 3-ПО, 2-ЧО, 1-неподтвержденный случай ЧО). Уровень достижения контроля над интракраниальными очагами заболевания составил 84,2% (16 / 19). Медиана продолжительности интракраниального ответа не была достигнута (95% ДИ 4,1 – не установлено); медиана выживаемости без прогрессирования по оценке интракраниальных очагов составила 4,2 месяца (95% ДИ 3,8 – не установлено). Частота объективного системного ответа (шкала RECIST 1.1) по результатам слепых централизованных независимых экспертных заключений составила 35,0% (7 / 20), частота достижения контроля над заболеванием достигала 80,0% (16 / 20), а медиана продолжительности ответа составляла 9,6 месяцев (95% ДИ 2,7 – 9,6); медиана выживаемости без прогрессирования была 5,6 месяцев (95% ДИ 3,8 – 11,0). Данные по ОВ оказались неокончательными по всем зарегистрированным пациентам, медиана на момент

анализа не была достигнута. Результаты изучения клинической безопасности применения адаграсиба подтверждали сведения, сообщавшиеся ранее: НЯ (ассоциированные с лечением) любой степени встречались у 96% пациентов, НЯ 3 степени – у 36%, НЯ 4 / 5 степени тяжести не отмечались. Ожидается презентация дополнительных данных по эффективности адаграсиба в отношении интракраниальных проявлений заболевания (способ оценки: ИК – RECIST) [13].

Полученные данные демонстрируют приемлемый профиль клинической безопасности адаграсиба, а также достаточную способность препарата проникать в ЦНС с достижением эффективного контроля интракраниальных очагов заболевания у пациентов (в группе с ранее нелеченными прогрессирующими метастазами в ЦНС) получавших лечение ранее в связи с мНМРЛ и мутацией KRASG12C [13].

Клиническое исследование KRYSTAL-1: эффективность/активность и безопасность адаграсиба (MRTX849) у пациентов с распространенным / метастатическим НМРЛ и мутацией KRASG12C

На конгрессе ASCO 2022 были опубликованы результаты анализа по пациентам, включенным в когорту А исследования 2 фазы, выполняемого с намерением зарегистрировать препарат адаграсиб. В рамках исследования адаграсиб (в дозе 600 мг внутрь 2 раза в день) назначали пациентам с НМРЛ, получавшим ранее платиносодержащую химиотерапию и анти-PD-1/L1 – терапию. По состоянию на 15 октября 2021 г. 116 пациентов с НМРЛ и наличием мутации KRASG12C были зарегистрированы и получили лечение. Медиана периода наблюдения составила 12,5 месяцев. Исходными характеристиками пациентов были: средний возраст 64 года, 65% – женщины, 15,5% и 83,6% имели функциональный статус 0 и 1 соответственно по шкале ECOG; 98,3% пациентов получали адаграсиб после предшествующего применения иммунотерапии и ХТ (медиана: 2 линии предшествующей системной терапии). Частота объективного ответа по результатам слепых централизованных независимых заключений составила 42,9% (48 / 112), а частота достижения контроля над заболеванием – 79,5% (89 / 112). Продолжают получать терапию – 31 пациент. Медиана продолжительности ответа составила 8,5 месяцев (95% ДИ 6,2 – 13,8), а медиана ВБП – 6,5 месяцев (95% ДИ 4,7–8,4), медиана ОВ – 12,6 месяцев (95% ДИ 9,2 – не установлено). Связанные с лечением НЯ любой степени тяжести возникали у 97,4% пациентов, НЯ  $\geq 3$  степени – у 45,7%, 2 случая НЯ 5-й степени тяжести, в 8 (6,9%) случаях в связи с развитием НЯ пришлось прекратить лечение. Наиболее частыми ( $\geq 25\%$ ) НЯ (любой степени) были диарея (62,9%), тошнота (62,1%), рвота (47,4%), утомляемость (40,5%), повышение активности АЛТ / АСТ (27,6% / 25%). Возрастание уровня креатинина крови отмечалось у 25,9%; наиболее частыми ( $\geq 5\%$ ) НЯ 3/4 степени тяжести были повышение уровня липазы (6%) и анемия (5,2%) [14].

Таким образом, адаграсиб демонстрирует многообещающую эффективность при назначении па-

циентам с НМРЛ и мутацией KRASG12C, получавшим лечение ранее. Продолжается клиническое исследование 3 фазы (KRYSTAL-12), нацеленное на оценку эффективности монотерапии адаграсибом по сравнению с доцетакселом у пациентов с KRASG12C-мутантным НМРЛ, получавших предшествовавшую терапию [15].

Объединенный анализ FDA: исходы терапии 1-ой линии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в комбинации с химиотерапией и без нее в подгруппах больных распространенным НМРЛ в зависимости от KRAS – мутационного статуса и наличия экспрессии PD-L1

Накопленные данные свидетельствуют о недостаточном влиянии терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ICI) у пациентов с НМРЛ, характеризующимся наличием различных целевых мутаций. Тем не менее, результаты немногочисленных ретроспективных клинических исследований указывают на развитие положительных эффектов при назначении ICI в первой линии пациентам с KRAS-мутированным НМРЛ. Был выполнен дополнительный интегративный анализ результатов 12 регистрационных клинических исследований.

В анализируемых исследованиях KRAS - мутационный статус были определены у 1430 пациентов (61% случаев дикого типа, 39% мутированный). Доля пациентов с мутацией KRASG12C составляла 11% среди всех больных с KRAS - мутациями (157 / 555). Демографические характеристики пациентов с мутацией KRASG12C и с KRAS дикого типа оказывались схожими. Доля пациентов мужского пола была 60%, 89% относились к европеоидной расе, у 60% пациентов выявлялся PD-L1 положительный статус, 67% больных являлись бывшими или текущими курильщиками. Подробные результаты ретроспективного исследования отражены в таблице 1 [16].

Пациенты с KRAS - мутированным НМРЛ и с НМРЛ - дикого типа получали схожий эффект от назначения ХТ в комбинации с терапией ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в 1-й линии. Лечение пациентов с KRAS-мутированным НМРЛ путем применения комбинированной схемой ХТ + ICI приводило к лучшим результатам по сравнению с исходами только ХТ или терапии ICI в монорежиме.

Обновленные результаты клинического исследования CHRYSALIS: эффективность и безопасность амивантамаба у пациентов с НМРЛ и мутацией в виде пропуска экзона 14 в MET

Updated results of the CHRYSALIS clinical trial: Efficacy and safety of amivantamab in patients with NSCLC and exon 14 skip mutation in METATRADER

Амивантамаб представляет собой полностью человеческие биспецифические антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) и MET. Препарат одобрен для лечения НМРЛ с инсерцией экзона 20 в EGFR после предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины. Принимая во внимание биспецифический характер действия этих антител, изучаются возможности их применения у пациентов с первичной экзон 14 скиппинг – мутациями в MET

Median OS and ORR in patients with KRAS mutated, G12C, or wildtype NSCLC treated with chemo+ICI, ICI alone, or chemo alone.						
KRAS status (n)	Median OS (months): chemo+ICI (95% CI)	Median OS (months): ICI alone (95% CI)	Median OS (months): chemo alone (95% CI)	ORR: chemo+ICI (95% CI)	ORR: ICI alone (95% CI)	ORR: chemo alone (95% CI)
Mutated (555)	22.4 (18.2, NE) (n=219)	16.2 (11.1, NE) (n=135)	17.1 (12.3, 18.9) (n=201)	46 (39, 53)	37 (29, 46)	35 (28, 42)
G12C (157)	20.8 (11.3, NE) (n=58)	11.8 (8.2, NE) (n=45)	17.5 (10.7, 21.1) (n=54)	47 (33, 60)	33 (20, 49)	44 (31, 59)
Wildtype (875)	18.7 (16.0, 25.2) (n=313)	16.4 (13.4, 19.7) (n=240)	14.9 (12.2, 16.6) (n=322)	51 (46, 57)	33 (27, 40)	32 (27, 37)

NE = Not estimable

*Рис. 1.* Обновленные результаты клинического исследования CHRYSALIS: эффективность и безопасность амивантамаба у пациентов с НМРЛ и мутацией в виде пропуска экзона 14 в MET. Fig. 1. Updated results of the CHRYSALIS clinical trial: Efficacy and safety of amivantamab in patients with NSCLC and exon 14 skip mutation in METATRADER

(METex14) в когорте пациентов, обозначаемой как «MET-2» в рамках исследования CHRYSALIS.

Клиническое исследование CHRYSALIS [17] — это активное в настоящее время исследование 1 фазы возможностей эскалации дозирования амивантамаба у пациентов с распространенным НМРЛ. Пациентам с первичным METex14, у которых заболевание прогрессировало или которые отказались от стандартного лечения, назначали амивантамаб в дозе 1050 мг (масса тела < 80 кг) или 1400 мг (масса тела ≥ 80 кг) еженедельно — 1 цикл, а затем раз в две недели. Ответ на терапию оценивали по шкале RECIST v1.1.

По состоянию на 2 декабря 2021 г. 43 пациента с METex14 получили лечение амивантамабом. Медиана возраста составляла 70 лет (интервал 43 – 88), 58% пациентов — женского пола, медиана предшествующих линий терапии составляла 2 (интервал 0 – 10) [в качестве предшествовавшего лечения применяли: кризотиниб (n=13), капматиниб (n=11), тепотиниб (n=5), антитела к MET (n=1)], и у 23% пациентов исходно регистрировались метастазы в головной мозг. Среди 36 пациентов (≥1 пост-базовая оценка течения заболевания) медиана продолжительности наблюдения составила 5,8 месяцев (интервал 0,3 – 15,8); 6 пациентов не получали предшествующую терапию, 11 не получали предшествующую терапию на основе ингибитора MET, 19 пациентов ранее получали лечение ингибитором MET.

Частота общего ответа составила 33% (50% [3/6] у пациентов, ранее не получавших лечения, 46% [5/11] — у пациентов, ранее не получавших MET-ингибитор, 21% [4/19] — у пациентов, получавших предшествующую терапию MET-ингибитором.

В целом, клиническая эффективность была достигнута в более, чем 54% случаев независимо от опций предшествующей терапии. Медиана продолжительности ответа не была достигнута (интервал 2,1 – 12,2 месяцев); у 67% (8/13) пациентов продолжительность ответа была не менее 6 месяцев. Лече-

ние препаратом продолжается у 10 пациентов (с сохраняющимся ответом) из 12 ответивших на терапию пациентов (6,0–14,4 месяцев); у 2 пациентов лечение было прекращено через 2 и 12 месяцев соответственно. Профиль безопасности соответствовал ранее выявленному для амивантамаба.

Таким образом, можно сделать вывод, что амивантамаб обладает выраженной противоопухолевой активностью в отношении первичного НМРЛ с мутацией METex14, в том числе у пациентов после предшествующей терапии ингибитором MET [18].

Обновленные результаты клинического исследования CHRYSALIS-2: сравнение эффективности амивантамаба и лазертиниба у пациентов с EGFR-мутантным НМРЛ после прогрессирования на осимертинибе и платиносодержащей химиотерапии

Предыдущие итоги лечения амивантамабом и лазертинибом оказались обнадеживающими у пациентов с прогрессированием после стандартной терапии осимертинибом и химиотерапии на основе препаратов платины [19]. На конгрессе ASCO - 2022 были представлены обновленные данные по этой популяции (когорта А) пациентов, анализируемой в рамках исследования CHRYSALIS-2 [20].

В когорте А проводили оценку эффективности амивантамаба и лазертиниба у пациентов с НМРЛ, сопровождающимся делецией экзона 19 или мутацией L858R в EGFR, с прогрессированием на 1-й / 2-й линии терапии осимертинибом с последующей ХТ в качестве последней линии терапии (целевая популяция, n=106), а также у пациентов прошедших ранее значительное число различных видов лечения ([more heavily-pretreated population], n=56), чье заболевание прогрессировало после терапии осимертинибом и платиносодержащей ХТ ± другие виды терапии независимо от их количества и последовательности назначения.

Пациенты получали амивантамаб в дозе 1050 мг внутривенно (1400 мг, ≥80 кг) + лазертиниб в дозе 240 мг внутрь. Оценка ответа проводили в соответствии со шкалой RECIST v1.1 среди пациентов, у которых исследуемая терапия была начата не позднее 17 марта 2021 г., что позволило регистрировать длительность ответа в интервале периода наблюдения продолжительностью ≥ 6 месяцев.

На 6 ноября 2021 г. 162 пациента были зарегистрированы и включены в когорту А (медиана возраста — 62 года, 65% — женщины, 61% азиаты, медиана числа линий предшествовавшей терапии — 3 [интервал, 2 – 14]). Медиана времени между последним приемом осимертиниба и введением первых доз амивантамаба + лазертиниба составила 6,3 и 2 месяцев в целевой группе и в популяции пациентов, получивших большое число вариантов предшествующей лекарственной терапии (heavily-pretreated population) соответственно. Из 50 пациентов в целевой популяции, поддающихся оценке эффективности, общая частота ответа по результатам слепых централизованных независимых заключений составила 36% (95% ДИ, 23 – 51), с 1 полным ответом (ПО) и 17 частичными ответами, а показатель выявления клинической пользы составил 58% (95%

ДИ, 43–72). Медиана продолжительности ответа не была достигнута. При медиане наблюдения 8,3 месяцев у 7 (39%) пациентов, ответивших на терапию, продолжительность ответа составила  $\geq 6$  месяцев.

Из 56 пациентов в популяции получавшей интенсивное предварительное лечение (медиана наблюдения 8,7 месяцев), частота объективного ответа составила 29% (95% ДИ, 17–42), с 1 полным и 15 частичными ответами. Показатель частоты достижения клинической пользы составила 55% (95% ДИ, 42–69), а медиана продолжительности ответа была 8,6 месяцев (95% ДИ, 4,2 – NR).

Предварительные данные в пользу противоопухолевой активности в отношении очагов в ЦНС были зарегистрированы у 8 пациентов с исходными поражениями головного мозга (7 из нецелевой популяции, 1 – из целевой), которые не получали лучевую терапию в период продолжительностью 1 год до включения в исследование.

Наиболее частыми НЯ были: инфузионные реакции (65%), паронихия (49%), сыпь (41%) и стоматит (39%). Наиболее частыми НЯ  $\geq 3$  степени тяжести (ассоциированные с лечением), были: инфузионные реакции (7%), акнеформный дерматит (5%) и гипоальбуминемия (4%). НЯ, приведшие к отмене лечения одним или обоими препаратами, регистрировались в 12% и 7% случаев соответственно.

Таким образом, в неселективной популяции пациентов, у которых возможности стандартного лечения на основе осимертиниба и платиносодержащей химиотерапии были исчерпаны, амивантамаб и лазертиниб демонстрируют обнадеживающую противоопухолевую активность с профилем безопасности, поддающимся терапевтическому контролю [21].

### Заключение

Рассмотренные клинические разработки, посвященные таргетной комбинированной терапии метастатического НМРЛ, показывают многообещающие результаты и приемлемый профиль лекарственной безопасности при ее персонифицированном назначении пациентам после прогрессирования в условиях стандартного лечения. Представленные на ASCO – 2022 результаты клинических исследований новейших лекарственных молекул свидетельствуют об их серьезной противоопухолевой эффективности. Персонифи-

цированные методы избирательного подавления специфических эффекторных путей онкогенеза обладают определенными клиническими преимуществами.

При этом, выбор действенных таргетных препаратов напрямую зависит от молекулярно-генетического типа опухоли. Важно правильно установить молекулярный профиль опухоли у пациента и назначить наиболее эффективные препараты в каждом конкретном случае [5]. В связи с этим, современная парадигма клинических разработок и выбора опций лекарственного лечения злокачественной опухоли все больше смещается в сторону тумор-агностических подходов, в которых существенная роль отводится установлению молекулярно-генетического профиля злокачественного процесса без подробного выяснения (органных) патогистологических характеристик рака у пациента [22].

Следует отметить, что тумор – агностическая терапия является видом терапии, при которой, выбор лекарственных средств обосновывается генетическими и молекулярными особенностями злокачественного новообразования, независимо от его морфо - гистологического варианта или органной принадлежности первичного очага в организме. В рамках реализации этого принципа, одно и то же лекарственное средство может применяться для всех видов злокачественных новообразований, характеризующихся общими таргетными генетическими мутациями или биомаркерами. Подобный вариант таргетной терапии также считается тканевой агностической терапией [23]. Для принятия диагностических и терапевтических решений в онкологии широкое распространение получает NGS – быстрый и относительно недорогой метод секвенирования большого количества генов, имеющих решающее значение в алгоритмизации выбора эффективных опций лечения [24].

В целом, изучение интегративных / комбинированных стратегий применения новой таргетной терапии мНМРЛ, назначаемой на основе анализа молекулярных маркеров, прокладывает дальнейший путь к реализации принципов, направленных на увеличение продолжительности и качества жизни онкологических пациентов даже при «ускользании опухоли от ответа» и прогрессировании после стандартной терапии.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zugazagoitia J., Molina-Pinelo S., Lopez-Rios F., Paz-Ares L. Biological Therapies in Non-small Cell Lung Cancer // Eur. Respir. J. 2017. V.49, No. 3. P. 1601520. <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01520-2016>.
- Zhang Y., Ren J.S., Huang H.Y., Shi J.F., Li N., Zhang Y., Dai M. International Trends in Lung Cancer Incidence from 1973 to 2007 // Cancer Med. 2018. V.7, No. 4. P. 1479–1489.
- Слугин Е.Н., Левченко Е.В., Имянитов Е.Н., Лопушанская О.О. Оценка роли мутации EGFR при определении тактики хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // Вопросы онкологии. 2021. Т.67, № 3. С. 315–322.
- Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2020. 252 с.
- Андреев Д.А., Завьялов А.А., Полякова К.И., Давыдовская М.В. Ингибиторы тирозинкиназ в лечении распространенного рака легкого на примере системы льготного лекарственного обеспечения города Москвы // Пульмонология. 2020. Т.30, № 4. С. 463–472.
- Longkanker Nederland. IKNL. Cijfers over longkanker. URL: <https://www.longkankernederland.nl/longkanker/statistieken> (Accessed 2021 Aug 20).
- Wang Y., Hu G. fang, Wang Z. The Status of Immunosuppression in Patients with Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer Correlates with the Clinical Characteristics and Response to Chemotherapy // Onco Targets Ther. 2017. No. 10. P. 3557–3566. doi: 10.2147/OTT.S136259. eCollection 2017.
- Стилиди И.С., Геворкян Т.Г., Шпак А.Г. Совершенствование показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» // Вестник Росздравнадзора. 2021. № 1. С. 46–53.
- American Society of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting 2022. URL: <https://meetings.asco.org/meetings/2022-asco-annual-meeting/288/program-guide/scheduled-sessions> (Accessed 14.07.2022).

10. Van den Heuvel M., Dumoulin D. Oncologiejournaal 2022. Longcarcinoom // MEDtalks. URL: <https://www.medtalks.nl/asco2022-longcarcinoom> (Accessed 27.07.2022).
11. Mirati Therapeutics, Cision US Inc. New Late-Breaking Data on Investigational Adagrasib Show Regression of Central Nervous System (CNS) Metastases in Patients with KRASG12C-mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Active, Untreated CNS Metastases. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/new-late-breaking-data-on-investigational-adagrasib-show-regression-of-central-nervous-system-cns-metastases-in-patients-with-krasg12c-mutated-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-with-active-untreated-cns-metastases-3> (Accessed 27.07.2022).
12. National Library of Medicine. Phase 1/2 Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249> (Accessed 25.07.2022).
13. Sabari J.K., Spira A.I., Heist R.S., Janne P.A., Pacheco J.M., Weiss J., Gadgeel S.M., Der-Torossian H., Velastegui K., Kheoh T., Christensen J.G., Negrao M.V. Activity of Adagrasib (MRTX849) in Patients with KRASG12C-Mutated NSCLC and Active, Untreated CNS Metastases in the KRYSTAL-1 Trial // *J. Clin. Oncol.* 2022. V.40, No. 17. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17\\_suppl.LBA9009](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA9009).
14. Spira A.I., Riely G.J., Gadgeel S.M., Heist R.S., Ou S.H.I., Pacheco J.M., Johnson M.L., Sabari J.K., Leventakos K., Yau E., Bazhenova L., Negrao M.V., Pennell N.A., Zhang J., Velastegui K., Christensen J.G., yan xiaohong, Anderes K.L., Chao R.C., Janne P.A. KRYSTAL-1: Activity and Safety of Adagrasib (MRTX849) in Patients with Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a KRASG12C Mutation // *J. Clin. Oncol.* 2022. V.40, No. 16 suppl. P. 9002. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9002](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9002).
15. National Library of Medicine. Phase 3 Study of MRTX849 (Adagrasib) vs Docetaxel in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation (KRYSTAL-12). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04685135>. (Accessed 26.07.2022).
16. Nakajima E.C., Ren Y., Vallejo J.J., Akinboro O., Mishra-Kalyani P.S., Larkins E.A., Drezner N.L., Tang S., Pazdur R., Beaver J.A., Singh H. Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors with or Without Chemotherapy According to KRAS Mutational Status and PD-L1 Expression in Patients with Advanced NSCLC: FDA Pooled Analysis // *J. Clin. Oncol.* 2022. V.40, No. 16 suppl. P. 9001. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9001](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9001).
17. National Library of Medicine. Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHRYSALIS). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609776> (Accessed 26.07.2022).
18. Krebs M., Spira A.I., Cho B.C., Besse B., Goldman J.W., Janne P.A., Ma Z., Mansfield A.S., Minchom A.R., Ou S.H.I., Salgia R., Wang Z., Llacer Perez C., Gao G., Curtin J.C., Roshak A., Schnepf R.W., Thayu M., Knoblauch R., Lee C.K. Amivantamab in Patients with NSCLC with MET Exon 14 Skipping Mutation: Updated Results from the CHRYSALIS Study // *J. Clin. Oncol.* 2022. V.40, No. 16 suppl. P. 9008. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9008](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9008).
19. Shu C.A., Goto K., Ohe Y., Besse B., Park K., Wang Y., Griesinger F., Yang J.H., Felip E., Sanborn R.E., Caro R.B., Bauml J.M., Chen J., Fennema E., Mahoney J., Trani L., Knoblauch R.E., Thayu M., Cho B.C. 1193MO Amivantamab Plus Lazertinib in Post-Osimertinib, Post-Platinum Chemotherapy EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Preliminary Results from CHRYSALIS-2 // *Ann. Oncol.* 2021. No. 32. P. 952–953. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375342104028X>.
20. National Library of Medicine. A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04077463> (Accessed 26.07.2022).
21. Shu C.A., Goto K., Ohe Y., Besse B., Lee S.H., Wang Y., Griesinger F., Yang J.C.H., Felip E., Sanborn R.E., Bernabe Caro R., Curtin J.C., Chen J., Mahoney J.M., Trani L., Bauml J.M., Knoblauch R.E., Thayu M., Cho B.C. Amivantamab and Lazertinib in Patients with EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung (NSCLC) after Progression on Osimertinib and Platinum-Based Chemotherapy: Updated Results from CHRYSALIS-2 // *J. Clin. Oncol.* 2022. V.40, No. 16suppl. P. 9006. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9006](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9006).
22. Tsimberidou A.M., Fountzilas E., Nikanjam M., Kurzrock R. Review of Precision Cancer Medicine: Evolution of the Treatment Paradigm // *Cancer Treat. Rev.* 2020. No. 86. P. 102019. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737220300578>.
23. National Cancer Institute. Tumor-Agnostic Therapy. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-agnostic-therapy> (Accessed 27.07.2022).
24. Orlov-Slavu M.C., Popa A.M., Tulin A., Pantea Stoian A., Poiana C., Paleru C., Calu V., Nitipir C. The Utility of Next-Generation Sequencing in the Treatment Decision-Making for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer // *Cureus.* 2021. V.13, No. 8. P. e16919.

## REFERENCES

1. Zugazagoitia J., Molina-Pinelo S., Lopez-Rios F., Paz-Ares L. Biological Therapies in Nonsmall Cell Lung Cancer. *Eur. Respir. J.* 2017;49;3:1601520. <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01520-2016>.
2. Zhang Y., Ren J.S., Huang H.Y., Shi J.F., Li N., Zhang Y., Dai M. International Trends in Lung Cancer Incidence from 1973 to 2007. *Cancer Med.* 2018;7;4:1479–1489.
3. Slugin Ye.N., Levchenko Ye.V., Imyanitov Ye.N., Lopushanskaya O.O. The Role of Egfr Mutation Testing in the Choice for Surgical Tactics in Nsclc Treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2021;67;3:315–322 (In Russ.).
4. Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2019 Godu (Zabolevayemost i Smertnost) = Malignant Neoplasms in Russia in 2019 (Morbidity and Mortality). Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow Publ., 2020. 252 p. (In Russ.).
5. Andreyev D.A., Zavyalov A.A., Polyakova K.I., Davydovskaya M.V. Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Advanced Lung Cancer from Example of Preferential Medicine Provision in Moscow City. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal.* 2020;30;4:463–472 (In Russ.).
6. Longkanker Nederland. IKNL. Cijfers over longkanker. URL: <https://www.longkankernederland.nl/longkanker/statistieken> (Accessed 2021 Aug 20).
7. Wang Y., Hu G. fang, Wang Z. The Status of Immunosuppression in Patients with Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer Correlates with the Clinical Characteristics and Response to Chemotherapy. *Onco Targets Ther.* 2017;10:3557–3566. doi: 10.2147/OTT.S136259. eCollection 2017.
8. Stilidi I.S., Gevorkyan T.G., Shpak A.G. Improvement of Indicators of Federal Project Fight Against Oncological Diseases. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor.* 2021;1:46–53 (In Russ.).
9. National Library of Medicine. Phase 1/2 Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249> (Accessed 25.07.2022).
10. Van den Heuvel M., Dumoulin D. Oncologiejournaal 2022. Longcarcinoom. MEDtalks. URL: <https://www.medtalks.nl/asco2022-longcarcinoom> (Accessed 27.07.2022).
11. Mirati Therapeutics, Cision US Inc. New Late-Breaking Data on Investigational Adagrasib Show Regression of Central Nervous System (CNS) Metastases in Patients with KRASG12C-mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Active, Untreated CNS Metastases. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/new-late-breaking-data-on-investigational-adagrasib-show-regression-of-central-nervous-system-cns-metastases-in-patients-with-krasg12c-mutated-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-with-active-untreated-cns-metastases-3> (Accessed 27.07.2022).
12. National Library of Medicine. Phase 1/2 Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249> (Accessed 25.07.2022).
13. Sabari J.K., Spira A.I., Heist R.S., Janne P.A., Pacheco J.M., Weiss J., Gadgeel S.M., Der-Torossian H., Velastegui K., Kheoh T., Christensen J.G., Negrao M.V. Activity of Adagrasib (MRTX849) in Patients with KRASG12C-Mutated NSCLC and Active, Untreated CNS Metastases in the KRYSTAL-1 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2022;40;17. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17\\_suppl.LBA9009](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA9009).
14. Spira A.I., Riely G.J., Gadgeel S.M., Heist R.S., Ou S.H.I., Pacheco J.M., Johnson M.L., Sabari J.K., Leventakos K., Yau E., Bazhenova L., Negrao M.V., Pennell N.A., Zhang J., Velastegui K., Christensen J.G., yan xiaohong, Anderes K.L., Chao R.C., Janne P.A. KRYSTAL-1: Activity and Safety of Adagrasib (MRTX849) in Patients with Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a KRASG12C Mutation. *J. Clin. Oncol.* 2022;40;16suppl:9002. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9002](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9002).
15. National Library of Medicine. Phase 3 Study of MRTX849 (Adagrasib)



- vs Docetaxel in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation (KRYSTAL-12). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04685135>. (Accessed 26.07.2022).
16. Nakajima E.C., Ren Y., Vallejo J.J., Akinboro O., Mishra-Kalyani P.S., Larkins E.A., Drezner N.L., Tang S., Pazdur R., Beaver J.A., Singh H. Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors with or Without Chemotherapy According to KRAS Mutational Status and PD-L1 Expression in Patients with Advanced NSCLC: FDA Pooled Analysis. *J. Clin. Oncol.* 2022;40;16suppl:9001. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9001](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9001).
  17. National Library of Medicine. Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHRYSALIS). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609776> (Accessed 26.07.2022).
  18. Krebs M., Spira A.I., Cho B.C., Besse B., Goldman J.W., Janne P.A., Ma Z., Mansfield A.S., Minchom A.R., Ou S.H.I., Salgia R., Wang Z., Llacer Perez C., Gao G., Curtin J.C., Roshak A., Schnepf R.W., Thayu M., Knoblach R., Lee C.K. Amivantamab in Patients with NSCLC with MET Exon 14 Skipping Mutation: Updated Results from the CHRYSALIS Study. *J. Clin. Oncol.* 2022;40;16suppl:9008. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9008](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9008).
  19. Shu C.A., Goto K., Ohe Y., Besse B., Park K., Wang Y., Griesinger F., Yang J.H., Felip E., Sanborn R.E., Caro R.B., Bauml J.M., Chen J., Fennema E., Mahoney J., Trani L., Knoblach R.E., Thayu M., Cho B.C. 1193MO Amivantamab Plus Lazertinib in Post-Osimertinib, Post-Platinum Chemotherapy EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Preliminary Results from CHRYSALIS-2. *Ann. Oncol.* 2021;32:S952–953. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375342104028X>.
  20. National Library of Medicine. A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04077463> (Accessed 26.07.2022).
  21. Shu C.A., Goto K., Ohe Y., Besse B., Lee S.H., Wang Y., Griesinger F., Yang J.C.H., Felip E., Sanborn R.E., Bernabe Caro R., Curtin J.C., Chen J., Mahoney J.M., Trani L., Bauml J.M., Knoblach R.E., Thayu M., Cho B.C. Amivantamab and Lazertinib in Patients with EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung (NSCLC) after Progression on Osimertinib and Platinum-Based Chemotherapy: Updated Results from CHRYSALIS-2. *J. Clin. Oncol.* 2022;40;16suppl:9006. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9006](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9006).
  22. Tsimberidou A.M., Fountzilas E., Nikanjam M., Kurzrock R. Review of Precision Cancer Medicine: Evolution of the Treatment Paradigm. *Cancer Treat. Rev.* 2020;86:102019. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737220300578>.
  23. National Cancer Institute. Tumor-Agnostic Therapy. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-agnostic-therapy> (Accessed 27.07.2022).
  24. Orlov-Slavu M.C., Popa A.M., Tulin A., Pantea Stoian A., Poiana C., Paleru C., Calu V., Nitipir C. The Utility of Next-Generation Sequencing in the Treatment Decision-Making for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cureus.* 2021;13;8:e16919.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 01.08.2022. **Принята к публикации:** 28.08.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 01.08.2022. **Accepted for publication:** 28.08.2022

Е.В. Липова, Ю.Г. Витвицкая, А.С. Чекмарев, И.И. Глазко, А.А. Сокольская, Т.А. Силютин

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА КРИОДЕСТРУКЦИИ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Сокольская Анна Александровна: [anya\\_sokolskaya@mail.ru](mailto:anya_sokolskaya@mail.ru)

### Резюме

Актуальность проблемы новообразований высока на протяжении последних десятилетий. По данным отечественных исследователей при обращении пациентов с новообразованиями, преобладают эпителиальные и доброкачественные образования. На сегодняшний день врач имеет широкий спектр лечебных методик, включающих различные методы деструкции, в том числе и криохирургию.

Криохирургия – малоинвазивный метод удаления новообразований кожи, который в практике врача-дерматовенеролога и косметолога эффективно применяется для удаления бородавок, лечения контагиозного моллюска, себорейного кератоза и т.д.

Метод основан на воздействии сверхнизких температур на кожные покровы, источником которых являются сжиженные газы, в результате чего происходит разрушение ткани.

Данная процедура является эффективной альтернативой инвазивным методам и может быть выполнена быстро и с минимальными затратами в амбулаторных условиях.

К основным преимуществам применения криохирургии можно отнести простоту проведения, относительно небольшое количество противопоказаний и хороший косметический результат. К абсолютным противопоказаниям использования данного метода относятся новообразования неуточненной этиологии, некоторые злокачественные новообразования, несогласие пациента с возможными изменениями пигментации, очевидная чувствительность или неблагоприятная реакция на криохирургию.

Существуют различные техники проведения процедуры, включающие в себя как простые методики нанесения жидкого азота с использованием ватного тампона, так и более технологичные – применение криохирургических аппаратов.

**Ключевые слова:** криохирургия, криодеструкция, жидкий азот, новообразования, дерматология

**Для цитирования:** Липова Е.В., Витвицкая Ю.Г., Чекмарев А.С., И.И. Глазко, Сокольская А.А., Силютин Т.А. Применение метода криодеструкции для удаления доброкачественных новообразований кожи и слизистых оболочек в дерматовенерологии и косметологии (обзор литературы)//Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 3. С. 48–53. DOI:10.33266/2782-6430-2022-3-48-52

E.V. Lipova, Yu.G. Vitvitskaya, A.S. Chekmarev, I.I. Glazko, A.A. Sokolskaya, T.A. Silyutina

## The Method of Cryodestruction of Bening Neoplasms of the Skin and Mucosa in Dermatovenerology and Cosmetology (Literature Review)

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Sokolskaya Anna Alesandrovna: [anya\\_sokolskaya@mail.ru](mailto:anya_sokolskaya@mail.ru)

### Abstract

The urgency of the problem of neoplasms has been high over the past decades. According to Russian researchers, when treating patients with neoplasms, epithelial and benign formations prevail. Today, in the doctor's arsenal there is a wide range of therapeutic techniques, including various methods of destruction, including cryosurgery.

Cryosurgery is a minimally invasive method of removing skin neoplasms, which is effectively used in the practice of a dermatovenerologist and cosmetologist to remove warts, treat molluscum contagiosum, seborrheic keratosis, etc.

This method is based on the impact of ultra-low temperatures on the skin, the source of which is liquefied gases, resulting in tissue destruction.

This procedure is an effective alternative to invasive methods and can be performed quickly and cost-effectively on an outpatient basis.

The main advantages of using cryosurgery include ease of implementation, a relatively small number of contraindications and a good cosmetic result. Absolute contraindications for this method include neoplasms of unspecified etiology, some of the malignant neoplasms, patient disagreement with possible changes in pigmentation, obvious sensitivity or adverse reaction to cryosurgery.

There are various techniques for carrying out the procedure, which include simple methods of applying liquid nitrogen, such as using a cotton swab, which is immersed in a Dewar vessel and then loosely pressed against the neoplasm, and more technologically advanced - the use of cryosurgical devices that work with liquid nitrogen.

**Keywords:** cryosurgery, cryodestruction, liquid nitrogen, neoplasms, dermatology

**For citation:** Lipova EV, Vitvitskaya YuG, Chekmarev AS, Glazko II, Sokolskaya AA, Silyutina TA. The Method of Cryodestruction of Bening Neoplasms of the Skin and Mucosa in Dermatovenerology and Cosmetology (Literature Review) Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.3:48-53. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-48-52

## Введение

На сегодняшний день проблема новообразований является актуальной во всем мире. С 2009 по 2019 годы, согласно данным Росстата, в России зарегистрирован рост заболеваемости, однако с 2020 года отмечался незначительный спад. Снижение заболеваемости можно связать с эпидемиологической обстановкой в стране и в мире и, следовательно, недостаточной обращаемостью. По данным исследований А.Д. Каприна частота случаев выявления меланомы к 2020 году увеличилась, однако обращения с другими злокачественными новообразованиями кожи незначительно снизилась [1].

Важным является диагностика не только злокачественных новообразований, но и доброкачественных. На основании данных российских исследователей при обращении пациентов с новообразованиями кожи преобладают эпителиальные (61,7% случаев) и доброкачественные (61,1% случаев) новообразования кожи [2].

Наиболее часто в практической работе врач-дерматовенеролог сталкивается с таким заболеванием, как вирусные бородавки, вызываемые различными типами вируса папилломы человека, как *Verruca vulgaris* (обыкновенные бородавки), *Verruca plantaris* (подошвенные бородавки), *Condylomata acuminata* (остроконечные кондиломы) и др.

Вирусные бородавки трудно поддаются лечению и могут сохраняться длительное время. Это сильно отражается на качестве жизни, так как поражения болезненны и, кроме того, вызывают эстетический дискомфорт.

Еще одно распространенное заболевание - себорейный кератоз (СК), который является наиболее распространенной доброкачественной опухолью кожи. Заболеваемость увеличивается с возрастом и воздействием ультрафиолетового света. СК имеет определенную изменчивость в клинической картине, что приводит к необходимости тщательной диагностики. Существует информация и о том, что СК также может развиваться при применении современных таргетных препаратов для лечения злокачественных новообразований [3].

Нередко к дерматовенерологу обращаются пациенты с контактным моллюском. Причиной возникновения данного заболевания является поксвирус рода *Molluscipox*. Чаще болеют дети дошкольного и младшего школьного возраста. Вирус передается при тесном физическом контакте или аутоинокуляции. Обычно контактный моллюск представляет собой бессимптомные, гладкие, куполообразные папулы телесного цвета с пупкообразным вдавлением в центре, из которых может выделяться творожистое содержимое [4].

В современной практике врач имеет возможность использовать широкий спектр лечебных методик, включающих различные деструктивные методы лечения. Основными условиями для применения любого из методов деструкции образований являются отсутствие изменения кожных покровов пациента после

заживления раневой поверхности, отсутствие рецидивов опухолей при их удалении и получение стойкого клинического эффекта. Одним из таких методов можно отнести метод удаления новообразований кожи с помощью жидкого азота – криодеструкции.

Криодеструкция - метод разрушения тканей с помощью сверхнизкой температуры, источником которой являются сжиженные газы [5].

Криохирургия была впервые описана в 1800-х годах и с тех пор заняла важное место в лечении дерматологических пациентов. Эта процедура является эффективной альтернативой более инвазивным методам и может быть выполнена быстро и с минимальными затратами в амбулаторных условиях. Поскольку это неинвазивный метод, криохирургия может дать отличные косметические результаты [6].

Криодеструкция может быть выполнена в амбулаторных условиях с использованием спрея (метод открытого распыления), путем прямого нанесения охлаждающего агента (жидкого азота) или контактом с охлаждаемым зондом для лечения различных доброкачественных, предраковых и злокачественных поражений кожи с высокой степенью излечения [7].

На сегодняшний день для проведения криодеструкции есть возможность использования хладагентов с различными температурами кипения: жидкого азота  $-195,8^{\circ}\text{C}$ , сжиженного углекислого газа  $-78,5^{\circ}\text{C}$ , закиси азота  $-89^{\circ}\text{C}$ , жидкого кислорода  $-182,9^{\circ}\text{C}$ . Самым эффективным и широко используемым криогеном для клинического использования признан жидкий азот [7].

Жидкий азот - жидкость без цвета и запаха, не оказывающая токсического действия, с температурой кипения  $-195,8^{\circ}\text{C}$ . Жидкий азот не взрывоопасен, не пожароопасен. Для его хранения используются специальные резервуары - сосуды Дьюара, действие которых аналогично действию бытового термоса. Сосуд Дьюара представляет собой специальную ёмкость для хранения хладагента, подходит для транспортировки, долгого хранения на складе при любых температурах, а хорошая теплоизоляция обеспечивает постоянство параметров температуры. Появление сосудов Дьюара дало возможность использовать низкотемпературные жидкости вне лаборатории. В медицинских учреждениях чаще используются сосуды емкостью 6,0 и 17,5 л, наиболее удобные при транспортировке. Жидкий азот в таких сосудах может храниться до 1 мес. Крышка сосуда Дьюара имеет округлое отверстие и не плотно закрывает горловину сосуда. Испаряется жидкий азот со скоростью 50 мл/ч. При испарении 1 л жидкого азота образуется 700 л газообразного, поэтому помещение для хранения емкости с жидким азотом должно хорошо проветриваться. Сосуд с жидким азотом должен храниться в отдельном темном помещении, вдали от нагревательных приборов. Для работы с жидким азотом во врачебном косметическом кабинете можно использовать обычный пищевой термос емкостью от 0,5 до 2,0 л

с колбой из нержавеющей стали. Из сосуда Дьюара в термос жидкий азот наливают с помощью специального переливного устройства по типу сифона или через воронку. Для удобства проведения криодеструктивных процедур были разработаны профессиональные криодеструкторы, которые являются безопасными, удобными в работе, обладают широким выбором возможностей для лечения новообразований кожи и производятся по самым совершенным техническим стандартам. Криодеструкторы и струйные наконечники, созданные для профессионального использования, позволяют эффективно осуществлять процедуры криохирургии с достижением максимального эстетического эффекта [8].

### Показания и противопоказания

Основными показаниями для применения криодеструкции в дерматологической практике являются доброкачественные поражения, которые включают себорейный кератоз, бородавки, контактный моллюск, солнечное лентиго и гипертрофические/келоидные рубцы, и предраковые и злокачественные поражения, которые включают актинический кератоз, базальноклеточную карциному и неинвазивную плоскоклеточную карциному [9].

Абсолютными противопоказаниями являются новообразования неуточненной этиологии, меланома, несогласие пациента с возможными изменениями пигментации, очевидная чувствительность или неблагоприятная реакция на криохирургию [9].

Относительными противопоказаниями являются агаммаглобулинемия, непереносимость холода, холодная крапивница, криофибриногенемия, криоглобулинемия, иммуносупрессия, нарушение кровоснабжения, множественная миелома, гангренозная пиодерма, болезнь Рейно, необъяснимая дискразия крови, образования расположены на передней стороне бедра, на краях век, на носогубной складке, на крыльях носа и на участках с волосатым покровом [8].

### Принцип метода

Принцип метода заключается в воздействии на ткани жидкого азота, имеющего температуру кипения  $-195,6^{\circ}\text{C}$  ( $-320,1^{\circ}\text{F}$ ). Разрушение тканей происходит за счет образования кристаллов льда внутри клеток, тромбоза сосудов и стаза, а также высвобождения электролитов и токсинов, вызывая индукцию ишемии ткани путем повреждения кровеносных сосудов и капилляров в области мишени, что приводит к ишемическому некрозу ткани. Второй механизм более сложно повреждает клетки, образуя кристаллы льда и вызывая осмотическое повреждение клеток и разрушение клеточных мембран. По мере охлаждения ткани кристаллы льда образуются между клетками, что создает осмотический градиент, быстро вытягивающий воду из клеток, внутри клетки образуются кристаллы, которые могут привести к ее разрыву. Процесс оттаивания также повреждает клетки. Когда ткань оттаивает, кристаллы вне клеток плавятся, создавая градиент, который быстро

вытягивает воду обратно в клетку, что может привести к набуханию и разрыву клеток [6].

Степень повреждения тканей увеличивается с каждым свободным циклом оттаивания. Целевая температура для разрушения доброкачественных клеток составляет  $-20^{\circ}\text{C}$ . Раковые клетки могут быть более устойчивыми к гибели клеток, и для их уничтожения требуется  $-50^{\circ}\text{C}$  [6].

### Техника проведения процедуры

Выполнять процедуру необходимо с осторожностью при использовании антикоагулянтов, пузырных дерматозах, у пациентов с темной кожей, младенцев, пожилых людей, при сенсорных нарушениях, у лиц с поврежденной солнцем или облученной кожей, при терапии надкостным выступом [6].

При проведении процедуры криодеструкции, чаще всего воздействуют температурами в диапазоне от  $-25^{\circ}\text{C}$  до  $-30^{\circ}\text{C}$ , достигая глубины до 3-4 мм.

Для проведения этой процедуры могут применяться различные аппараты и способы [6].

Существует несколько способов воздействия жидкого азота на ткани (контактный, пенетрация, опрыскивание). Самым простым и распространенным является нанесение жидкого азота с помощью ватного тампона, который погружают в сосуд Дьюара, а затем неплотно прижимают к новообразованию. Тампон не должен быть слишком плотным. При наличии большой площади процедуру проводят в несколько приемов. В сравнение с аппаратной техникой нанесения криогена аппликация ватным тампоном менее эффективна [6].

Под аппаратной техникой подразумевается применение криодеструкторов – криохирургических аппаратов, которые работают с жидким азотом. Аппараты изготавливаются из нержавеющей стали, выполняются с изоляцией. Компактные криодеструкторы отличаются малым объемом (до 500 мл). В комплекте идут наконечники, которые различаются между собой размером диаметра и, соответственно, объемом испускаемого жидкого азота, а также контактные зонды, использование которых позволяет увеличить эффективность проводимой процедуры. Во время проведения процедуры с использованием струйных наконечников, насадку криодеструктора держат перпендикулярно обрабатываемой поверхности на расстоянии 1-1,5 см. Стандартного времени для проведения обработки новообразования нет, ее продолжают до замораживания обрабатываемой поверхности и образования ободка здоровой ткани вокруг патологического образования. Если необходимо воздействовать жидким азотом на строго определенной площади, используют неопределенные конусы или прозрачную пластину с коническими углублениями и отверстиями разного диаметра. Эта техника усиливает деструктивное действие криогена, что необходимо учитывать при выборе времени процедуры, сократив ее длительность [10].

Когда необходимый эффект достигнут, воздействие на обрабатываемую область продолжают еще в течение 5-30 сек в зависимости от характера новообразования. В зависимости от характера новообразования определяется ширина необходимой закраины, которая для доброкачественных образований составляет от 1 до 2 мм, для предраковых элементов – 2-3 мм, злокачественных новообразований – 5 мм. Возможно использовать несколько циклов техники замораживания-оттаивания с интервалами между циклами 2-3 мин, которых достаточно для полного размораживания тканей. При данной технике возможно произвести разрушение тканей до 2-х сантиметров в диаметре [11].

При использовании контактных зондов с кожей контактирует только поверхность головки, а жидкий азот проходит через головку зонда, прежде чем выйти в атмосферу через пластиковый отвод. Важным преимуществом является возможность оказывать давление на место процедуры, что создаёт более быстрое и глубокое замораживание [10].

### Постоперационный уход

В постпроцедурном периоде, как правило, специального ухода не требуется. После проведения процедуры образование проходит несколько этапов: воспаление, ожог, пузырь, ссыхание в струп и отшелушивается естественным образом [12].

В результате криодеструкции возникает некроз ткани, его необходимо обрабатывать анилиновыми красителями, а при присоединении вторичной инфекции назначается антибиотикотерапия [12].

Образовавшийся на месте обработки пузырь с серозным содержимым нельзя прокалывать и снимать его покрывку. Эрозию, возникшую на месте разрыва пузыря необходимо обрабатывать анилиновыми красителями (фукорцин, бриллиантовый зеленый) [12].

Существует ряд ожидаемых последствий криохирургии, а именно боль, дискомфорт, эритема и отечность места проведения процедуры, о которых необходимо предупредить пациента. В зависимости от глубины замораживания экссудат может наблюдаться до 2 недель после лечения [9].

### Осложнения

Осложнения криохирургии включают диспигментацию, алопецию, псевдоэпителиоматозную гиперплазию, вдавленные рубцы и деформацию тканей (дистрофия ногтей или насечки хряща). Диспигментация является наиболее частым осложнением криохирургии. Гипопигментация является наиболее вероятным типом диспигментации, поскольку криохирургия может разрушить меланоциты. Однако у людей с более темной кожей может развиваться гиперпигментация. На волосистой части головы или других покрытых волосами участках алопеция может возникнуть в результате вызванного холодом разрушения клеток выпуклости волос и привести к необратимой алопеции.

Псевдоэпителиоматозная гиперплазия может быть результатом криотерапии. Никакого лечения не требуется, так как это пройдет спонтанно. После глубокой криодеструкции могут образоваться вдавленные рубцы [8].

Проведение криодеструкции на лбу или висках может вызвать головные боли. В редких случаях возможны повреждения чувствительных нервных окончаний при обширной и серийной криодеструкции. Возвращение чувствительности может занять от 12 до 18 месяцев [8].

### Заключение

Метод криодеструкции наиболее актуален в терапии доброкачественных поражений, которые включают себорейный кератоз, вирусные бородавки, контактный моллюск, солнечное лентиго и гипертрофические/келоидные рубцы. При проведении криодеструкции необходимо соблюдать технику выполнения процедуры. Оптимальная температура должна составлять диапазон от -25 до -30 С, достигая глубины 3-4 мм. Следует отметить, что температура, необходимая для разрушения клеток может изменяться в зависимости от морфологии клеток и степени их гидратации. Криохирургия – важный малоинвазивный и эффективный метод хирургии, широко используемый в практике врача-дерматолога, имеющий относительно небольшое количество противопоказаний.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. 239 с.
2. Капустина О.Г. Диагностика и оптимизация лечения новообразований кожи в амбулаторной практике дерматолога: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 163 с.
3. Awad S.M., El-Badawy O., Abou-Taleb D.A.E. Efficacy of Intralesional Cryosurgery in the Treatment of Multiple Extragenital Cutaneous Warts: A Randomized Controlled Study // *Dermatol. Surg.* 2020. V.46, No. 8. P. e8-e15. doi: 10.1097/DSS.0000000000002217.
4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
5. Clebak K.T., Mendez-Miller M., Croad J. Cutaneous Cryosurgery for Common Skin Conditions // *Am. Fam. Physician.* 2020. V.101, No. 7. P. 399-406.
6. Prohaska J., Jan A.H. Cryotherapy. 2021. StatPearls. [URL]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
7. Zimmerman E.E., Crawford P. Cutaneous Cryosurgery // *Am. Fam. Physician.* 2012. V.86, No. 12. P. 1118-1124.
8. Andrews M.D. Cryosurgery for Common Skin Conditions // *Am. Fam. Physician.* 2004. V.69, No. 10. P. 2365-2372.
9. Dawber R.P. Cryosurgery: Complications and Contraindications // *Clinical Dermatology.* 1990. No. 8. P. 108-114.
10. Colver G. Cryosurgery in Podiatric Practice // *PodiatryNowSupplement.* 2005. P. 1-5.
11. Goldberg L.H., Kaplan B., Vergilis-Kalner I., Landau J. Liquid Nitrogen: Temperature Control in the Treatment of Actinic Keratosis // *Dermatol. Surg.* 2010. V.36, No. 12. P. 1956-1961.
- 11.1. Kuflik E.G. Cryosurgery for Skin Cancer: 30-Year Experience and Cure Rates // *Dermatol Surg.* 2004. V.30, No. 2. Pt 2. P. 297-300.
12. Липова Е.В., Чекмарев А.С., Витвицкая Ю.Г., Глазко И.И., Новосельцев М.В., Силютин Т.А. Методы деструкции доброкачественных новообразований кожи в дерматологической практике. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2022. 52 с.

## REFERENCES

1. Sostoyaniye Onkologicheskoy Pomoshchi Naseleniyu Rossii v 2019 Godu = The State of Oncological Care for the Population of Russia in 2019. Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow Publ., 2020. 239 p. (In Russ.).
2. Kapustina O.G. Diagnostika i Optimizatsiya Lecheniya Novoobrazovaniy Kozhi v Ambulatornoy Praktike Dermatologa = Diagnosis and Optimization of Treatment of Skin Neoplasms in the Outpatient Practice of a dermatologist. Diss. Candidate's thesis in Medicine. Moscow Publ., 2009. 163 p. (In Russ.).
3. Awad S.M., El-Badawy O., Abou-Taleb D.A.E. Efficacy of Intralesional Cryosurgery in the Treatment of Multiple Extragenital Cutaneous Warts: A Randomized Controlled Study. *Dermatol. Surg.* 2020;46;8:e8-e15. doi: 10.1097/DSS.0000000000002217.
4. Federalnyye Klinicheskiye Rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni Kozhi. Infektsii, Peredavayemye Polovym Putem = Federal Clinical Guidelines. *Dermatovenerology 2015: Skin Diseases. Sexually Transmitted Infections.* Moscow, Delovoy Ekspres Publ., 2016. 768 p. (In Russ.).
5. Clebak K.T., Mendez-Miller M., Croad J. Cutaneous Cryosurgery for Common Skin Conditions. *Am. Fam. Physician.* 2020;101;7:399-406.
6. Prohaska J., Jan A.H. Cryotherapy. 2021. StatPearls. [URL]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
7. Zimmerman E.E., Crawford P. Cutaneous Cryosurgery. *Am. Fam. Physician.* 2012;86;12:1118-1124.
8. Andrews M.D. Cryosurgery for Common Skin Conditions. *Am. Fam. Physician.* 2004;69;10:2365-2372.
9. Dawber R.P. Cryosurgery: Complications and Contraindications. *Clinical Dermatology.* 1990;8:108-114.
10. Colver G. Cryosurgery in Podiatric Practice. *PodiatryNowSupplement.* 2005:1-5.
11. Goldberg L.H., Kaplan B., Vergilis-Kalner I., Landau J. Liquid Nitrogen: Temperature Control in the Treatment of Actinic Keratosis. *Dermatol. Surg.* 2010;36;12:1956-1961.
- 11.1. Kuflik E.G. Cryosurgery for Skin Cancer: 30-Year Experience and Cure Rates. *Dermatol Surg.* 2004;30;2.Pt 2:297-300.
12. Lipova Ye.V., Chekmarev A.S., Vitvitskaya Yu.G., Glazko I.I., Novoseltsev M.V., Silyutina T.A. Metody Destruksii Dobrokachestvennykh Novoobrazovaniy Kozhi v Dermatologicheskoy Praktike = Methods of Destruction of Benign Skin Neoplasms in Dermatological Practice. Moscow Publ., 2022. 52 p. (In Russ.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 01.08.2022. Принята к публикации: 28.08.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 01.08.2022. Accepted for publication: 28.08.2022.

Ю.С. Китаева<sup>1</sup>, Е.А. Праскурничий<sup>2</sup>, М.И. Перегинец<sup>1</sup>

## СНИЖЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>1</sup>ФОБУ высшего образования Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия<sup>2</sup>ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Китаева Юлия Сергеевна: JKhema@yandex.ru

### Резюме

В течение последнего времени заболеваемость гемобластозами существенно не изменилась, однако снизилась летальность и увеличилась продолжительность жизни пациентов. Прогноз выживаемости с данными заболеваниями при использовании современных методов лечения является относительно благоприятным. У большинства больных после применения стандартной полихимиотерапии первой линии возможно излечение. Современным и весьма эффективным методом лечения при рецидивном или рефрактерном течении является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, применение которой сопровождается увеличением количества излечившихся пациентов. Однако повышение показателя выживаемости при лимфопролиферативных заболеваниях сопряжено с ростом вероятности развития осложнений проводимой ранее цитостатической терапии, частоты инвалидизации пациентов или приводит к летальному исходу. Среди множества отдаленных осложнений полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток выявляется патология опорно-двигательного аппарата, развивающаяся в результате метаболических костных поражений – остеопороза и связанных с ним низкоэнергетических переломов. Механизмы развития остеопороза у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями изучены недостаточно, однако имеется ряд литературных источников, в которых снижение минеральной плотности костной ткани представлено как следствие нарушения формирования и разрушения костной ткани, повышенной резорбции костей. В свою очередь, причинами снижения минеральной плотности костной ткани выступают применение цитостатических препаратов, глюкокортикостероидов, нутритивный дефицит, гиподинамия. В этом контексте проблемы диагностики и профилактики остеопороза представляются весьма актуальными для современной онкогематологии. Целью данного литературного обзора является выявление основных закономерностей процессов костной ткани у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

**Ключевые слова:** острый миелобластный лейкоз, кровоизлияния в головной мозг, компьютерная томография

**Для цитирования:** Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А., Перегинец М.И. Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями//Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 3. С. 53–60. DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-53-60

A.S. Samoilov, N.V. Rylova, M.N. Velichko, A.V. Bodrov, A.V. Sturmin

## APPLICATION OF BIOIMPEDANCE ANALYSIS IN CLINICAL PRACTICE: LITERATURE REVIEW

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Bodrov Anton Vladimirovich: Bodroff.Antoha@yandex.ru

### Abstract

In recent years, the incidence of hemoblastoses has not changed significantly, but the mortality rate has decreased and the life expectancy of patients has increased. The prognosis of survival with these diseases using modern methods of treatment is relatively favorable. In most patients, after the use of standard first-line polychemotherapy, a cure is possible. Autologous hematopoietic stem cell transplantation is a modern and very effective method of treatment for relapsed or refractory course, the use of which is accompanied by an increase in the number of cured patients. However, an increase in the survival rate in lymphoproliferative diseases is associated with an increase in the likelihood of complications of previous cytostatic therapy, the frequency of patient disability or death. Among the many long-term complications of polychemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation, pathology of the musculoskeletal system is revealed, which develops as a result of metabolic bone lesions - osteoporosis and associated low-energy fractures. The mechanisms of osteoporosis development in patients with lymphoproliferative diseases are not well understood, however, there are a number of literature sources in which a decrease in bone mineral density is presented as a consequence of a violation of the formation and destruction of bone tissue, increased bone resorption. In turn, the reasons for the decrease in bone mineral density are the use of cytostatic drugs, glucocorticosteroids, nutritional deficiency, physical inactivity. In this context, the problems of diagnosing and preventing osteoporosis seem to be very relevant for modern oncohematology. The purpose of this literature review is to identify the main patterns of bone tissue processes in patients with lymphoproliferative diseases.

**Keywords:** lymphoproliferative disease, polychemotherapy, glucocorticosteroids, bone mineral density, osteoporosis

**For citation:** Kitaeva JS, Praskurnichy EA, Pereginets MI. Reduction of Bone Mineral Density in Patients with Lymphoproliferative Diseases f Bioimpedance Analysis in Clinical Practice: Literature Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.3:53-60. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-53-60

Гемобластозы — собирательное название неопластических заболеваний системы крови, представляющих собой злокачественные новообразования из клеток кроветворной и лимфатической тканей с вовлечением в процесс ряда органов и систем организма, при которых также имеет место поражение скелета [1]. Данный механизм реализуется за счет самого патологического процесса при поражении костного мозга, находящегося внутри тазовых костей, рёбер, грудины, костей черепа, внутри эпифизов и губчатого вещества эпифизов длинных трубчатых костей и, в меньшей степени, внутри тел позвонков [1,2]. Вторичный механизм поражения костной ткани обусловлен проводимой патогенетической терапией и гормональным лечением [2].

На сегодняшний день успехи современной гематологии впечатляющие. Современная противоопухолевая терапия за последние десятилетия увенчалась значительными успехами [2,3]. Применение современных эффективных полихимиотерапевтических программ, таргетных препаратов, трансплантационных технологий дает возможность получить стойкие ремиссии [1,3].

Увеличение продолжительности жизни пациентов с гемобластозами, существующая возможность излечения от онкологического процесса системы кроветворения ставят новую проблему — улучшение качества жизни [4]. Данный показатель интегрально отражает общее состояние здоровья, а также позволяет динамически оценить эффективность всего комплекса лечебно-профилактических мероприятий [4].

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) у данной категории пациентов обусловлено применением глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов, входящих в протоколы полихимиотерапии (ПХТ), гипогонадизмом, вызванным токсическим действием цитостатических препаратов, входящих в протоколы ПХТ, непосредственным лучевым воздействием на гонады, самим опухолевым процессом, снижением физической активности и прочими факторами [3,5].

Проблема остеопороза является высоко значимой, так как определяет качество жизни пациента: переломы тел позвонков и костей периферического скелета, обуславливают высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и летальность, а, соответственно сопряжены и с экономические риски в области здравоохранения [5,6].

Остеопороз — это заболевание скелета, связанное с нарушением метаболизма и снижением костной массы, а также с нарушением микроархитектоники костной ткани и последующими переломами при минимальной травме [7].

По данным Всемирной организации здравоохранения, остеопорозом в мире страдают около 14 млн. человек и еще 20 млн. людей имеют снижение МПК, соответствующее степени остеопении [8,9]. Аналогичные показатели распространенности данного процесса у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы [9,10]. В России среди пациентов

старше 50 лет остеопороз выявляется у 27% мужчин и 34% женщин, остеопения - у 44 и 43% соответственно [9,10,11].

Факторы риска снижения МПК подразделяются на немодифицируемые и модифицируемые. К немодифицируемым факторам относятся: женский пол, возраст старше 65 лет, европеоидная раса, длительная иммобилизация, деменция, гормональные факторы (состояния, сопровождающиеся дефицитом эстрогенов), другие патологические заболевания, затрагивающие процесс ремоделирования кости. Модифицируемые факторы — курение, недостаточная масса тела, дефицит витамина D, злоупотребление алкоголем, кофеином, низкая физическая активность, прием определенных групп лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, проведение химиотерапии, метотрексат, препараты лития и антидепрессанты, антациды с алюминием в составе, противосудорожные препараты). [12]

Методы диагностики оценки снижения МПК подразделяются на неинвазивные и инвазивные методы. К неинвазивным относится магнитно-резонансная томография, низкодозная компьютерная томография, микрокомпьютерная томография, а также «золотым» стандартом диагностики костной ткани является определение минеральной плотности костной ткани в ходе двухэнергетической абсорбциометрии (DXA-сканирование кости) [13,14]. Магниторезонансная томография дает возможность получить объемное изображение кости и оценить имеющиеся дефекты, изменение плотности МПК определенных участков, однако недоступен для рутинной практики по причине высокой стоимости исследования. [15] Стандартом прямой оценки костной микроархитектуры считается инвазивный метод — гистоморфометрический анализ ткани, забранной при трепанобиопсии гребня подвздошной кости, но данный метод не позволяет оценить объемные характеристики кости [16].

Проблема снижения МПК у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями изучена недостаточно, но есть немного литературных источников, говорящих о высокой частоте развития остеопении/остеопороза. У пациентов с гемобластозами риск развития остеопороза повышен, обусловлен проводимой противоопухолевой терапией, снижением уровня половых гормонов [18,19].

### **Роль фармакотерапии в развитии остеопороза при лимфолиферативных заболеваниях**

Остеопороз подразделяется на первичный, возникающий у женщин в постменопаузальном периоде, а также у пожилых мужчин, не связанный с каким-либо заболеванием, и на вторичный при котором поражение костей опосредовано каким-либо патологическим процессом, либо приемом определенных лекарственных препаратов [9].

Фармакотерапия при лимфолиферативных заболеваниях включает в себя полихимиотерапию [1], имеющую в своем составе определенные сочетания цитостатических препаратов, антиметаболитов, противоопухолевых антибиотиков, стероидных гормо-



нов, и поддерживающую терапию, необходимую для предотвращения связанных с химиотерапией негативных эффектов, ингибиторов протонной помпы, способствующих формированию остеопороза.

Рассмотрим проводимое лечение на примере лимфомы Ходжкина. Основными принципами терапии при которой являются: использование противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия и чередование коротких высокоинтенсивных курсов, имеющих четкие интервалы, предусмотренные для восстановления гемопоэза [1]. Длительное время для пациентов, имеющих положительный и промежуточный прогноз, золотым стандартом лечения являлась схема ABVD, имеющая в составе доксорубицин, блеомицин, винбластин, декрбазин [1].

Дальнейший прогресс был связан с разработкой схемы BEACOPP, показавшей хорошие результаты при лечении пациентов с распространенными стадиями и неблагоприятным прогнозом [1]. В состав данной схемы лечения входят цитостатические препараты и стероидные гормоны: блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон. Важно отметить, что здесь используются глюкокортикостероиды.

Глюкокортикостероид-индуцированный остеопороз наиболее изучен на группах пациентов с ревматоидным артритом, бронхиальной астмой. Патогенез воздействия глюкокортикостероидов на ткань заключается в двух механизмах. Прямое действие реализуется, как уменьшение созревания, продолжительности жизни остеобластов и торможение их функциональной активности. Косвенное воздействие заключается в блокировании всасывания кальция, под влиянием витамина D, по причине чего возможно преходящее снижение уровня кальция и умеренный подъем уровня паратиреоидного гормона. Во время первичного действия глюкокортикостероидов происходит повышение резорбции костной ткани, что приводит к более быстрому снижению минеральной плотности кости и увеличению риска переломов [18].

При глюкокортикостероид-индуцированном остеопорозе переломы возникают при более высокой минеральной плотности кости, чем при постменопаузальном остеопорозе. Результаты исследований в ходе клинических наблюдений за женщинами, находящимися в постменопаузальном периоде, из группы плацебо, показывают, что у пациенток, принимающих глюкокортикостероиды, переломы наблюдались чаще и возникали в более молодом возрасте и при больших значениях минеральной плотности кости [19].

Мета-анализ крупных исследований минеральной плотности кости у пациентов, получающих глюкокортикостероиды, проведенный T.P. van Staa с соавт., позволил прогнозировать риск развития переломов. Оказалось, что высчитанные относительные риски развития переломов шейки бедра гораздо ниже реальных величин, полученных у пациентов, находящихся на терапии глюкокортикостероидами [20].

Применяемые при лимфопролиферативных заболеваниях цитостатики (мелфалан, винкристин, ци-

клофосфан и др.), токсически воздействуют на клетки и ткани с высокой пролиферативной активностью, что вызывает их гибель. Молекулярные механизмы препаратов с иммуносупрессивным действием оказывают негативный эффект на дифференцировку зрелых стромальных клеток, с ингибированием продукции остеопротегерина, что вызывает депрессию дифференцирования и функциональной активности остеокластов. Также цитостатические препараты приводят к дисбалансу в системе «остеопротегерин – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора –  $\kappa\beta$ », что повышает его уровень и снижает концентрацию остеопротегерина в культуре стромальных клеток [5].

Цитостатические препараты воздействуют на резорбцию костной ткани как напрямую, так и опосредованно. ПХТ приводит к поражению слизистой оболочки кишечника, вплоть до язвенно-некротических изменений. Нарушение структурной целостности кишечной стенки препятствует всасыванию кальция. По причине токсического повреждения почек происходит дисбаланс кальция, фосфора, магния, ингибируется деградация паратгормона и синтез кальцитриола, что приводит к остеодеструкции [5,18].

При рецидивном или рефрактерном течении заболевания увеличивается кратность проведения курсов ПХТ, в результате чего возрастает риск нежелательных побочных явлений, в том числе и снижение МПК.

Недостаточно изучены механизмы, способствующие развитию остеопороза при применении ингибиторов протонной помпы. Предполагается, что данный процесс реализуется по причине длительного удержания повышенного pH в желудке, что создает неблагоприятную среду для растворимости ионов кальция и следовательно, его всасывания [21,22].

Помимо подавления кислотообразующей функции, следует учесть, что мишенью ингибиторов протонной помпы является  $H^+K^+$ -АТФаза париетальных клеток, являющаяся органоспецифическим ферментом, однако в организме присутствует схожее по биохимическому составу вещество, участвующее в метаболизме других тканей - вакуолярная  $H^+$ -АТФаза [22].

В исследовании, проведенном Suzuki M. И соавт., указывается на то, что при использовании ингибиторов протонной помпы действие второго фермента также может нарушаться, что приводит к нарушению резорбции костной ткани [21,22].

Одним из наиболее серьезных доказательств этой проблемы стало популяционное исследование американских ученых Y. Yang и соавт., в котором они сравнили применение ингибиторов протонной помпы у 13 556 пациентов, перенесших перелом шейки бедренной кости, связанный с остеопорозом, и 135 386 лиц без переломов. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что прием ингибиторов протонной помпы достоверно ассоциировался с увеличением частоты переломов — отношение шансов (ОШ) 1,44 (95% ДИ 1,3–1,59). Использование больших доз ингибиторов протонной помпы более 1 года вело за собой резкое возрастание этого риска — ОШ 2,65 (95% ДИ 1,8–3,9). Длительность приема также оказывала влияние и на частоту пе-

реломов: при использовании ингибиторов протонной помпы до 1 года ОШ составило 1,22, при 4 годах и более — 1,59 ( $p < 0,001$ ) [21,22].

Существующие в настоящее время данные научных исследований говорят о высокой степени снижения минеральной плотности костной ткани и развития остеопороза и остеопений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих патогенетическую терапию, в состав которой входят цитостатические препараты, глюкокортикостероиды. Высокая частота встречаемости снижения МПК с учетом благоприятного прогноза для жизни указывает на актуальность разработки схем и алгоритмов профилактики развития остеопороза и остеопений у данной категории пациентов.

#### **Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с множественной миеломой**

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [25]. Согласно Европейско-Американской классификации (REAL) и классификации Всемирной организации здравоохранения ММ относится к периферическим В-клеточным лимфоидным опухолям и входит в число наиболее часто встречающихся заболеваний системы кроветворения, составляя в структуре гематологических патологий не менее 10% [26].

Поражение костей при ММ - клиническая закономерность и в развернутой стадии заболевания наблюдается у всех больных. Костные изменения проявляются остеолитом, остеопорозом, гиперкальциемией, патологическими переломами, а также сочетанием этих процессов [26,27].

Патофизиологические механизмы остеолитической деструкции при данной патологии очень многогранны и заключаются как в секреции миеломными клетками остеокластактивирующих факторов, так и в подавлении пролиферации клеток остеобластического ряда, что и способствует разрушению костной матрицы без последующего ее замещения [28]. Миеломный остеолит может затронуть любую кость, но чаще поражается те, в которых содержание кортикального вещества больше, чем губчатого [26, 27].

Диагностика костной деструкции при миеломе выявляет типичные признаки остеопороза. Остеопороз характеризуется прогрессирующим снижением костной массы на единицу объема, нарушением микроархитектоники костей, ухудшением качественных показателей их ткани, в результате чего повышается хрупкость костей. По данным МРТ можно обнаружить компрессионные переломы позвоночника, очаги костной деструкции, проведение денситометрии позволяет зарегистрировать снижение минеральной плотности кости. [28]. В отличие от остеопороза, который характеризуется равномерным снижением минерализованного остеоида, остеолитическое поражение рентгенологически выглядит как «зона совершенно пустого участка», что указывает на от-

сутствие минерализации костного дефекта [29].

До сегодняшнего времени механизмы разрушения костной ткани при ММ недостаточно изучены. Большинство исследований свидетельствуют, что это связано с опухолевой инфильтрацией, коррелирующей с размером опухоли. В последнее время усиленно изучаются молекулярные механизмы остеопороза и остеолита при ММ [29]. Специфическое накопление клоновых патологических клеток и их взаимодействие со стромальными элементами костного мозга приводит к активации и пролиферации остеокластов, а также активирует выработку различных цитокинов и факторов роста, включая интерлейкины (ИЛ) 1 $\beta$ , 3, 6, 11, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), фактор роста гепатоцитов, усиливающих резорбцию костной ткани [29].

У пациентов с ММ наряду с показателями интенсивной костной резорбции, отмечается пролиферация функционально неполноценных остеобластов, их апоптотическая гибель и, следовательно, неполноценное образование кости [2,30].

В условиях выросшей активности остеокластов, отсутствия компенсаторных восстановительных процессов остеобласты не в состоянии восполнить потерю костной массы. Кроме этого, продукты остеолита влияют на злокачественные клетки и элементы макрофагально-моноцитарной системы [30].

Особенностью патогенетической терапии у больных ММ является ее продолжительность и периодичность. Курсы ПХТ, как правило, проводят на протяжении всей жизни больного. Применяемые при ММ такие цитостатические препараты как циклофосфан, мелфалан, винкристин, и пр., попадая в кровеносное русло, оказывают токсическое действие на ткани, обладающие высокой пролиферативной активностью, чем вызывают их гибель [2].

Помимо прямого воздействия на костную ткань, цитостатики усиливают резорбцию костного матрикса еще и опосредованно. Так, на фоне химиотерапии развиваются повреждения слизистой оболочки кишечника, что препятствует всасыванию кальция [30]. Токсическое поражение почек также приводит к дисбалансу кальция, фосфора, магния, ингибированию деградации паратгормона и синтеза кальцитриола, что в итоге способствует развитию остеодеструкции [28]. Влияние ПХТ на половые железы снижает уровень эстрогенов в крови, что также увеличивает активность костной резорбции [29].

К негативным последствиям глюкокортикостероидной терапии относятся остеонекроз в типичных зонах (головка плечевой кости, шейка бедренной кости) и остеопенический синдром, который развивается у 40% пациентов с ММ уже на ранней стадии болезни [2,34]. Данные препараты замедляют созревание клеток-предшественников остеобластов, ингибируют стимулирующий эффект простагландинов и ростковых факторов, усиливают ингибирующее действие паратиреоидного гормона на зрелые остеобласты. Также глюкокортикостероиды ограничивают абсорбцию кальция в кишечнике, воздействуя на клетки слизистой оболочки, уменьшают реабсорбцию кальция в почках, приводят к его от-

рицательному балансу в организме и транзиторной гипокальциемии, стимулируя секрецию паратормона и усиливая резорбцию костной ткани [24]. Применение ГКС у пациентов ММ на фоне инволютивного остеопороза (в 80% случаев люди старше 60 лет) приводит к ускорению деминерализации кости и увеличению частоты патологических переломов. Также выявлено, что глюкокортикостероиды стимулируют активность зрелых, но ингибируют образование новых остеокластов, угнетают продукцию остеопротегерина и усиливают выработку лиганда рецептора  $\square$  активатора ядерного фактора  $\square$ к $\square$ , что приводит к созреванию и повышению резорбтивной активности остеокластов [24]. Таким образом, цитостатические препараты и глюкокортикостероиды увеличивают риск поражения костной ткани у пациентов с ММ. Прогрессирующее поражение костной ткани даже у пациентов, чувствительных к полихимиотерапии, вызывает оссалгии, патологические переломы, неврологические осложнения [28]. Это снижает качество жизни пациентов. При применении ингибиторов остеокластактивированной резорбции кости отмечается значительное уменьшение оссалгий, достоверное снижение уровней маркеров костных повреждений и повышение качества жизни больных [28].

#### **Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с острым лимфобластным лейкозом**

Лейкозы – злокачественные заболевания системы кроветворения, субстратом которых являются неопластически трансформированные гемопоэтические клетки-предшественники миелоидной либо лимфоидной направленности с нарушенной способностью к дифференцировке до зрелых клеток крови и приводящие к клональной пролиферации в костном мозге и инфильтрации органов и тканей, при которых также наблюдается поражение костного мозга и, как следствие, окружающей костной ткани [34,35]. Чаще всего патологические изменения в костях бывают обнаружены при остром лимфоидном лейкозе из В-клеток-предшественников с нормальным или сниженным количеством лейкоцитов в отсутствие бластов в периферической крови в дебюте заболевания. В некоторых случаях проявления со стороны костной ткани могут быть первым и единственным симптомом острого лимфоидного лейкоза. [35]

Костные изменения при лейкозе прижизненно выявляются рентгенологически. Craver, Copeland (1935) изменения в костях при хроническом лимфолейкозе выявили в 7,82 % случаев и в одном случае из 82 обнаружили костные поражения при миелолейкозе. По данным Jaffe (1952), у взрослых, страдающих лейкозом, изменения в костях наблюдаются в 8—10 % случаев. Аналогичные цифровые данные приводят Bousser, Benhamon, Salomon (1960), Moseley (1961) [39].

Патологические изменения в костях бывают обнаружены при остром лимфобластном лейкозе из В-клеток-предшественников с нормальным или сниженным количеством лейкоцитов в отсутствие бла-

стов в периферической крови в дебюте заболевания [39]. В некоторых случаях проявления со стороны костной ткани могут быть первым и единственным симптомом острого лимфоидного лейкоза [39].

Поражения костей при дебюте острого лимфоидного лейкоза могут быть разными и включают периостальную реакцию, компрессионные переломы, остеопороз. [39]. Для поражения костной системы также характерна полиморфность рентгенологических проявлений. В одних случаях они имеют малую информативность (есть только незначительная периостальная реакция), в других – выявляются остеолит, остеопения, остеосклероз, патологические переломы, смешанные поражения в виде лизис-склероза [38,39]. Важный критерий поражения костной системы – клиническая симптоматика не соответствует рентгенологическим данным. [38]. Патологические изменения в скелете при лейкозе не всегда могут быть локальными. Остеопороз, захватывающий кости конечностей, может сопровождаться особым глубоким системным остеопорозом позвоночника [39].

#### **Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой**

Лимфомы – заболевания, для которых характерен первичный локальный злокачественный опухолевый рост, исходящий преимущественно из внекостномозговой лимфоидной ткани [1]. В отличие от лейкозов с первичным поражением костного мозга и лейкоэмическими нарушениями периферической крови, лимфомы возникают в лимфатических узлах и проникают в окружающие ткани. Однако при продвинутых стадиях, агрессивном течении в патологический процесс также может вовлекаться и костный мозг. По причине того, что костный мозг при лимфомах поражается в меньшей степени, нарушения в костной ткани чаще возникают по причине проведения патогенетической терапии, использования глюкокортикостероидов в лечении.

Лимфомы, протекающие с поражением костной ткани, что приводят к локализованному повреждению костей, разрушению позвонков и патологическим переломам [40]. В основе данного повреждения находится активация провоспалительных механизмов в костной ткани через изменение системы RANK/RANKL/OPG и цитокинов [41]. Нарушение баланса данной системы происходит под воздействием таких факторов, как нарушение эстроген/андрогенов, длительное употребление ГКС, гиперкальциемия, дефицит витамина Д, а также действие цитокинов (ФНО, интерлейкины 1,4,6,11,17) [42,43,44]. Изменение в системе RANK/OPG приводит к развитию остеопороза [44].

Hofbauer L.C., Neufelder A.E. показали, что RANKL синтезируемый линией остеобластов и активированными Т-лимфоцитами, является значимым медиатором для формирования остеокластов, их слияния, активации и выживания, способствующих резорбции кости и потере костной массы [42,43,44].

### Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с хроническим лимфолейкозом

Поражение костей при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) встречается весьма редко. Так, S. A. Rosenberg и соавт. указывают, что специфическое очаговое поражение костной ткани отмечалось при ХЛЛ — менее чем в 1 % случаев [45]. M. Vaturi и соавт. проанализировали результаты 1200 пациентов ХЛЛ, у 7 - было обнаружено специфическое поражение костей [46].

В начале заболевания поражение костной ткани при ХЛЛ наблюдается в единичных случаях, однако в поздних стадиях диагностируется у 18 % больных. В клинической картине преобладает локальная интенсивная боль, а при рентгенологическом исследовании костей скелета – очаговые остеолитические поражения костей. Специфическое поражение костной ткани является причиной низкоэнергетических переломов длинных трубчатых или костей таза. Причины снижения МПК у пациентов с ХЛЛ не изучены.

Поражение костной ткани при ХЛЛ чаще всего обусловлено большим скоплением остеокластов вокруг очагов лимфоидной инфильтрации и свидетельствует об активном процессе разрушения кости, в которой преобладают процессы повышения костной резорбции. Остеокласты представляют собой мелкие, одноядерные клетки [47].

Основной механизм остеогенеза связан с цитокинами, а также с активацией системы RANKL/RANK/OPG. Цикл весь занимает 150-200 дней и потенцируется сигналами RANKL и OPG. RANKL связывается с рецепторами RANK остео-

кластов и стимулирует их активность. OPG блокирует RANK рецепторы и ингибирует функцию остеокластов [47]. Основная функция остеобластов является синтез костной ткани за счет образования проколлагена [47]. Данная система локализуется на гемопоэтических клетках, контролирующая метаболизм кальция и остеокластогенез и активацию остеокластов.

RANK – белок, продуцируемый остеобластами, В-лимфоцитами, активированными Т-лимфоцитами и стимулирует резорбцию остеокластов. Остеобласты и Т-лимфоциты стимулируют соединение RANKL и RANK через ген, который расположен на 8 хромосоме [46,47]. Он блокирует дифференцировку остеокластов и предотвращает остеопороз.

Вероятно, что причиной снижения МПК у пациентов с ХЛЛ является мутация генов, ответственных за костеобразование и разрушение. Мутация генов ведет к нарушению передачи сигнала между процессами образования и резорбции костной ткани [47].

### Заключение

Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями, получающие ПХТ, включающую ГКС, находятся в группе высокого риска развития остеопении /остеопороза. Снижение МПК у данной категории пациентов носит многофакторный характер и требует дальнейшего изучения механизмов нарушения микроархитектоники костной ткани. Высокая частота встречаемости снижения плотности костной ткани с учетом благоприятного прогноза для жизни указывает на необходимость разработки схем профилактики развития остеопении/остеопороза у данной категории пациентов.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. Поддубной И.В., Савченко В.Г. М.: Буки Веди, 2016. 324 с.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. СПб.: Диалект, 2004. 448 с.
3. Войтко М.С., Поспелова Т.И., Климентов В.В., Мезит Е.В. Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани, у больных лимфомой Ходжкина (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. 2018. Т.38, № 4. С. 65-72.
4. Игнатъева Е.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Рукавицын О.А. Коморбидность у больных лимфопролиферативными заболеваниями // Клиническая медицина. 2020. Т.98, № 7. С. 508–514.
5. Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В. и др. Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование // Педиатрическая фармакология. 2017. Т.14, № 6. С. 459–468.
6. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В. и др. Влияние противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии на состояние щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина в отдаленные сроки наблюдения // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2014. Т.7, № 4. С. 532–538
7. Kanis J.A., World Health Organization. Centre for Metabolic Bone Diseases. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-Care Level: WHO Scientific Group Technical Report. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), Who Collaborating Centre, 2007.
8. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., et al. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women // Osteoporos Int. 2013. V.24, No. 1. P. 23-57.
9. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: Бином. Лаборатория Знаний, 2003.
10. Лесняк О.М., Ершова О.Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. 2011. Т.14, № 2. С. 3-6.
11. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012.
12. Kirvaldiz N., Kilasonia L., Dolidiz N., Lagvilava L. Does Osteoporosis Affect Young Men? // Остеопороз и остеопатии. 2016. Т.19, № 2. С. 70-71.
13. Hans D., Barthe N., Boutroy S., et al. Correlations between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: an Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae // J. Clin Densitom. 2011. V.14, No. 3. P. 302–312.
14. Krug R., Carballido-Gamio J., Banerjee S., et al. In Vivo Ultra-Highfield Magnetic Resonance Imaging of Trabecular Bone Microarchitecture // J. Magn. Reson. Imaging. 2008. V.27. No. 4. P. 854–859.
15. Sawada K., Morishige K.-I., Ohmichi M., et al. Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) is Useful for Monitoring Bone Mineral Density of the Patients Who Receive Hormone Replacement Therapy // J. Maturitas. 2007. V.56, No. 4. P. 343–349.
16. Kulak C.A., Dempster D.W. Bone Histomorphometry: a Concise Review for Endocrinologists and Clinicians // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2010. V.54, No. 2. P. 87–98.
17. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И. Унифицированные опросники в диагностике остеопороза. Боль. Суставы. Позвоночник. 2011. № 3.
18. Siminoski K., Jiang G., Adachi J.D., et al. Accuracy of Height Loss During Prospective Monitoring for Detection of Incident Vertebral Fractures // Osteoporos. Int. 2005. V.16, No. 4. P. 403-410.
19. Mazziotti G., Formenti A.M., Adler R.A., et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathophysiological Role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D Axes, Treatment Options and Guidelines // Endocrine. 2016. V.54, No. 3. P. 603–611.
20. Matheson E.C., Thomas H., Case M., et al. Glucocorticoids and Selumetinib are Highly Synergistic in RAS Pathway-mutated Child-

- hood Acute Lymphoblastic Leukemia Through Upregulation of BIM // *Haematologica*. 2019. V.104, No. 9. P. 1804–1811.
21. Golds G., Houdek D., Arneson T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: the Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health // *Int. J. Endocrinol.* 2017. No. 1. P. 1-15.
  22. Головач И.Ю. Проблема остеопороза и остеопоротических переломов при длительном применении ингибиторов протонной помпы // *Травма*. 2016. № 5.
  23. Boutroy S., Bouxsein M.L., Munoz F., Delmas P.D. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V.90, No. 12. P. 8–15.
  24. Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma Bone Disease: Pathophysiology and Management // *Ann. Oncol.* 2005. V.16, No. 8. P. 1223–1254.
  25. Зацепин С.Т., Родионова С.С., Божеков Н.В., Лесняк А.Т. Дифференциальная диагностика системного остеопороза и миеломной болезни // *Ортопедия*. 1987. № 11. С. 46–49.
  26. Макаренко Н.П. Проблема остеопороза и возможности применения миокальцика в онкологии // *Современная онкология*. 2000. Т.2, № 2. С. 59–60.
  27. Свистунов А.А., Рута А.В., Шевченко О.В. Особенности костного метаболизма у больных множественной миеломой // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010. № 1. С. 48–52.
  28. Benvenuti S., Brandi M. Corticosteroid-Induced Osteoporosis: Pathogenesis and Revention // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000. No. 18. P. 64–69.
  29. Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma Bone Disease: Pathophysiology and Management // *Ann. Oncol.* 2005. V.16, No. 8. P. 1223–1254.
  30. Musto P., Petrucci M.T., Bringhen S.A., et al. Multicenter, Randomized Clinical Trial Comparing Zoledronic Acid Versus Observation in Patients with Asymptomatic Myeloma // *Cancer*. 2008. V.113, No. 7. P. 1588–1595.
  31. Честнова Т.В., Макачев А.И., Короткова А.С., Назарова Е.Д. Миеломная болезнь: трудности при проведении диагностического поиска // *Евразийский Союз Ученых*. 2019. Т.8, № 65. С. 41–46.
  32. Свистунов А.А., Рута А.В., Шевченко О.В. Особенности костного метаболизма у больных множественной миеломой // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010. № 1. С. 48–52.
  33. Гельцер Б.И., Жилкова Н.Н., Ануфриева Н.Д., Кочеткова Е.А. Поражение костей при множественной миеломе // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011. Т.3, № 45. С. 11–16.
  34. Krug R., Carballido-Gamio J., Banerjee S., et al. In Vivo Ultra-Highfield Magnetic Resonance Imaging of Trabecular Bone Microarchitecture // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2008. V.24, No. 4. P. 4–9.
  35. Ручкин В.Н., Ганцев К.Ш. Лечение костных метастазов у онкологических больных // *Креативная хирургия и онкология*. 2010. № 2. С. 78–83.
  36. Маглан В.Л. Миеломная болезнь // *Лікування*. 2006. № 1. С. 3–10.
  37. Шафоростова И.И., Ремизов А.Н., Терещенко Г.В., Мякова Н.В. Мультифокальное поражение костей у пациента с острым лимфобластным лейкозом // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2015. Т.14, № 1. С. 62–63.
  38. Cohan N., Sarikhani S., Moslemi S., Karimi M. Initial Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia with Osteoporosis and Multiple Spontaneous Bone Fractures // *Iranian Red. Crescent. Med. J.* 2011. No. 13. P. 52–54.
  39. Makitie O., Heikkinen R., Toiviainen-Salo S., Henriksson M., Puukio-Viertomies L.-R., Jahnukainen K. Long-Term Skeletal Consequences of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Males: a Cohort Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. V.168, No. 2. P. 281–288.
  40. Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю. Поражение костно-суставной системы в дебюте острого лейкоза в детском возрасте // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т.65, № 5. С. 87–92.
  41. Seland M., Smeland K. B., Bjoro T., et al. Bone Mineral Density Is Close to Normal for Age in Long-Term Lymphoma Survivors Treated with High-Dose Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation // *ActaOncologica*. 2017. V.56, No. 4. P. 590–598.
  42. Inaba H., Cao X., Han A. Q., et al. Bone Mineral Density in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia // *Cancer*. 2018. V.124, No. 5. P. 1025–1035.
  43. Storck K., Brandstetter M., Keller U., Knopf A. Clinical Presentation and Characteristics of Lymphoma in the Head and Neck Region // *Head Face Med.* 2019. V.15, No. 1.
  44. Shahnazari B., Moghimi J., Foroutan M., et al. Comparison of the Effect of Vitamin D on Osteoporosis and Osteoporotic Patients with Healthy Individuals Referred to the Bone Density Measurement Center // *Biomolecular Concepts*. 2019. V.10, No. 1. P. 44–50.
  45. Costa S., Reagan M. R. Therapeutic Irradiation: Consequences for Bone and Bone Marrow Adipose Tissue // *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2019. No. 10.
  46. Ghassemi A., Banihashem A., Ghaemi N., et al. Evaluation of Bone Mineral Density in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Chemotherapy with/without Radiotherapy // *Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell. Res.* 2016. V.10, No. 3. P. 53–160.
  47. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: Учебное пособие. Нижний Новгород: НижГМА, 2013. С. 324–330.
  48. Rosenberg S.A., Diamond H.D., Jaslowitz B., Craver L.F. Lymphosarcoma: a Review of Cases // *Medicine*. 1961. No. 40. P. 31–84.
  49. Vaturi M., Prokocimer M., Sidi Y. Hypercalcemia in chronic Lymphatic Leukemia Patients // *Am. J. Hematol.* 1996. No. 53. P. 245–247.
  50. Ailawadhi S., Baddoura F.K., Haumesser J.C., et al. Hypercalcemia and Osteolytic Bone Lesions in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report // *Clin.Leuk.* 2006. V.1, No.1. P. 57–60.

## REFERENCES

1. Rossiyskiye Klinicheskiye Rekomendatsii po Diagnostike i Lecheniyu Limfoproliferativnykh Zabolevaniy = Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases. Ed. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Moscow, Buki Vedi Publ., 2016. 324 p. (In Russ.).
2. Bessmeltsev C.C., Abdulkadyrov K.M. Mnozhestvennaya Miyeloma = Multiple Myeloma. St. Petersburg, Dialekt Publ., 2004. 448 p. (In Russ.).
3. Voytko M.S., Pospelova T.I., Klimontov V.V., Mezit Ye.V. Affecting Bone Remodeling in Patients with Hodgkin's Lymphoma (Review). *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38;4:65-72 (In Russ.).
4. Ignatyeva Ye.V., Kryukov Ye.V., Chernetsov V.A., Rukavitsyn O.A. Comorbidity in Patients with Lymphoproliferative Diseases. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2020;98;7:508–514 (In Russ.).
5. Skvortsova Yu.V., Balashov D.N., Skorobogatova Ye.V., et al. Bone Mineral Turnover after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Single Center Cohort Study. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017;14;6:459–468 (In Russ.).
6. Shakhtarina S.V., Danilenko A.A., Pavlov V.V., et al. Effects of Antitumor Chemotherapy and Radiation Therapy on Thyroid Gland in Hodgkin's Lymphoma Patients During Follow-up Observations. *Klinicheskaya Onkogematologiya. Fundamentalnyye Issledovaniya i Klinicheskaya Praktika = Clinical Oncohematology*. 2014;7;4:532–538 (In Russ.).
7. Kanis J.A., World Health Organization. Centre for Metabolic Bone Diseases. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-Care Level: WHO Scientific Group Technical Report. Sheffi eld (UK), University of Sheffi eld (UK), Who Collaborating Centre, 2007.
8. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., et al. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int*. 2013;24;1:23-57.
9. Mikhaylov Ye.Ye., Benevolenskaya L.I. Rukovodstvo po Osteoporozu = Guide to Osteoporosis. Moscow, Binom. Laboratoriya Znaniy Publ., 2003 (In Russ.).
10. Lesnyak O.M., Yershova O.B. Audit Sostoyaniya Problemy Osteoporoz v Stranakh Vostochnoy Evropy i Tsentral'noy Azii 2010. Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases. 2011;14;2:3-6 (In Russ.).
11. Ametov A.S. Izbrannyye Lektsii po Endokrinologii = Selected Lectures on Endocrinology. Moscow Publ., 2012 (In Russ.).
12. Kirvaldize N., Kilasonia L., Dolidze N., Lagvilava L. Does Osteoporosis Affect Young Men? Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases. 2016;19;2:70-71.
13. Hans D., Barthel N., Boutroy S., et al. Correlations between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: an Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae. *J. Clin Densitom.* 2011;14;3:302–312.
14. Krug R., Carballido-Gamio J., Banerjee S., et al. In Vivo Ultra-Highfield Magnetic Resonance Imaging of Trabecular Bone Microarchitecture. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2008. V.27. No. 4. P. 854–859.

15. Sawada K., Morishige K.-I., Ohmichi M., et al. Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) is Useful for Monitoring Bone Mineral Density of the Patients Who Receive Hormone Replacement Therapy. *J. Maturitas*. 2007;56;4:343–349.
16. Kulak C.A., Dempster D.W. Bone Histomorphometry: a Concise Review for Endocrinologists and Clinicians. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2010;54;2:87–98.
17. Povoroznyuk V.V., Dzerovich N.I. Unified Questionnaires in the Diagnosis of Osteoporosis. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine*. 2011;3 (In Ukr.).
18. Siminoski K., Jiang G., Adachi J.D., et al. Accuracy of Height Loss During Prospective Monitoring for Detection of Incident Vertebral Fractures. *Osteoporos. Int.* 2005;16;4:403–410.
19. Mazziotti G., Formenti A.M., Adler R.A., et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathophysiological Role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D Axes, Treatment Options and Guidelines. *Endocrine*. 2016;54;3:603–611.
20. Matheson E.C., Thomas H., Case M., et al. Glucocorticoids and Selumetinib are Highly Synergistic in RAS Pathway-mutated Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Through Upregulation of BIM. *Haematologica*. 2019;104;9:1804–1811.
21. Golds G., Houdek D., Arneson T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: the Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int. J. Endocrinol.* 2017;1:1–15.
22. Golovach I.Yu. Osteoporosis and Osteoporotic Fractures Problems Related to Proton Pump Inhibitors Prolonged Use. *Travma = Trauma*. 2016;5 (In Ukr.).
23. Boutroy S., Bouxsein M.L., Munoz F., Delmas P.D. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90;12:8–15.
24. Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma Bone Disease: Pathophysiology and Management. *Ann. Oncol.* 2005;16;8:1223–1254.
25. Zatsepin S.T., Rodionova S.S., Bozhekov N.V., Lesnyak A.T. Differential Diagnosis of Systemic Osteoporosis and Myeloma. *Ortopediya*. 1987;11:46–49 (In Russ.).
26. Makarenko N.P. The Problem of Osteoporosis and the Possibility of Using Myocalcic in Oncology. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2000;2;2:59–60 (In Russ.).
27. Svistunov A.A., Ruta A.V., Shevchenko O.V. Peculiarities of Bone Metabolism in Patients with Multiple Myeloma. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;1:48–52 (In Russ.).
28. Benvenuti S., Brandi M. Corticosteroid-Induced Osteoporosis: Pathogenesis and Revention. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000;18:64–69.
29. Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma Bone Disease: Pathophysiology and Management. *Ann. Oncol.* 2005;16;8:1223–1254.
30. Musto P., Petrucci M.T., Bringham S.A., et al. Multicenter, Randomized Clinical Trial Comparing Zoledronic Acid Versus Observation in Patients with Asymptomatic Myeloma. *Cancer*. 2008;113;7:1588–1595.
31. Chestnova T.V., Makarchev A.I., Korotkova A.S., Nazarova Ye.D. Multiple myeloma: difficulties in conducting a diagnostic search. *Yevraziyskiy Soyuz Uchenykh = Eurasian Union of Scientists*. 2019;8;65:41–46 (In Russ.).
32. Svistunov A.A., Ruta A.V., Shevchenko O.V. Peculiarities of Bone Metabolism in Patients with Multiple Myeloma. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;1:48–52 (In Russ.).
33. Geltser B.I., Zhilkova N.N., Anufriyeva N.D., Kochetkova Ye.A. Bone Lesions in Case of Multiple Myeloma. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2011;3;45:11–16 (In Russ.).
34. Krug R., Carballido-Gamio J., Banerjee S., et al. In Vivo Ultra-Highfield Magnetic Resonance Imaging of Trabecular Bone Microarchitecture. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2008;24;4:4–9.
35. Ruchkin V.N., Gantsev K.Sh. Treatment of Bone Metastases in Cancer Patients. *Kreativnaya Khirurgiya i Onkologiya = Creative Surgery and Oncology*. 2010;2:78–83 (In Russ.).
36. Matlan V.L. Multiple Myeloma. *Лікування*. 2006;1:3–10 (In Ukr.).
37. Shaforostova I.I., Remizov A.N., Tereshchenko G.V., Myakova N.V. Multifocal Bone Involvement in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Voprosy Gematologii/Onkologii i Immunopatologii v Peditrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2015;14;1:62–63 (In Russ.).
38. Cohan N., Sarikhani S., Moslemi S., Karimi M. Initial Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia with Osteoporosis and Multiple Spontaneous Bone Fractures. *Iranian Red. Crescent. Med. J.* 2011;13:52–54.
39. Makitie O., Heikkinen R., Toiviainen-Salo S., Henriksson M., Puuko-Viertomies L.-R., Jahnukainen K. Long-Term Skeletal Consequences of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Males: a Cohort Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168;2:281–288.
40. Ulanova A.S., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu. The Lesion of the Osteo-Articular System in the Onset of Acute Leukemia in Childhood. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65;5:87–92 (In Russ.).
41. Seland M., Smeland K. B., Bjoro T., et al. Bone Mineral Density Is Close to Normal for Age in Long-Term Lymphoma Survivors Treated with High-Dose Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation. *ActaOncologica*. 2017;56;4:590–598.
42. Inaba H., Cao X., Han A. Q., et al. Bone Mineral Density in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 2018;124;5:1025–1035.
43. Storck K., Brandstetter M., Keller U., Knopf A. Clinical Presentation and Characteristics of Lymphoma in the Head and Neck Region. *Head Face Med*. 2019;15;1.
44. Shahnazari B., Moghimi J., Foroutan M., et al. Comparison of the Effect of Vitamin D on Osteoporosis and Osteoporotic Patients with Healthy Individuals Referred to the Bone Density Measurement Center. *Biomolecular Concepts*. 2019;10;1:44–50.
45. Costa S., Reagan M. R. Therapeutic Irradiation: Consequences for Bone and Bone Marrow Adipose Tissue. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10.
46. Ghassemi A., Banihashem A., Ghaemi N., et al. Evaluation of Bone Mineral Density in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Chemotherapy with/without Radiotherapy. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell. Res.* 2016;10;3:53–160.
47. Volkova S.A., Borovkov N.N. *Osnovy Klinicheskoy Gematologii = Fundamentals of Clinical Hematology. Textbook. Nizhniy Novgorod, NizhGMA Publ.*, 2013. P. 324–330 (In Russ.).
48. Rosenberg S.A., Diamond H.D., Jaslowitz B., Craver L.F. Lymphosarcoma: a Review of Cases. *Medicine*. 1961;40:31–84.
49. Vaturi M., Prokocimer M., Sidi Y. Hypercalcemia in chronic Lymphatic Leukemia Patients. *Am. J. Hematol.* 1996;53:245–247.
50. Ailawadhi S., Baddoura F.K., Haumesser J.C., et al. Hypercalcemia and Osteolytic Bone Lesions in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. A Case Report. *Clin.Leuk.* 2006;1;1:57–60.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 01.08.2022. Принята к публикации: 28.08.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 01.08.2022. Accepted for publication: 28.08.2022.

С.В. Козырев<sup>1</sup>, Е.А. Ионова<sup>1</sup>, Д.А. Сарачан<sup>1</sup>, В.Н. Троян<sup>2</sup>, А.Н. Бобин<sup>2</sup>, И.В. Трутен<sup>2</sup>, О.А. Рукавицын<sup>2</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ КРОВОИЗЛИЯНИЙ В ОЧАГИ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<sup>1</sup>ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва  
<sup>2</sup>ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Министерства обороны РФ

Контактное лицо: Козырев Сергей Владимирович: serzh.kozyrev.1975@mail.ru

### Резюме

При остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) злокачественная трансформация и неконтролируемая пролиферация аномально дифференцированных, долго живущих клеток-предшественниц миелоидного ряда вызывает появление большого количества бластных клеток в циркулирующей крови и замещение нормального костного мозга опухолевыми клетками, а также поражением других органов и систем. Неврологические нарушения при ОМЛ заболеваниях относятся к числу вторичных поражений нервной системы. Морфологически нейрорлейкоз характеризуется многоочаговыми лейкоэмическими инфильтратами и нарушением миелинизации нервных волокон. В таких ситуациях при компьютерной томографии головного мозга может обнаруживаться очаговое поражение вещества мозга, лейкозная инфильтрация оболочек головного мозга, интракраниальные геморрагии, инфаркты мозга.

**Ключевые слова:** Дозиметрия, стохастическое моделирование, скелет, красный костный мозг, трабекулярная кость

**Для цитирования:** Козырев С.В., Ионова Е.А., Сарачан Д.А., Троян В.Н., Бобин А.Н., Трутен И.В., Рукавицын О.А. Особенности лучевой диагностики кровоизлияний в очаги поражения головного мозга при онкогематологической патологии. Клиническое наблюдение//Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 3. С. 61–64. DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-61-64

S.V. Kozyrev<sup>1</sup>, E.A. Ionova<sup>1</sup>, D.A. Sorochan<sup>1</sup>, V.N. Troyan<sup>2</sup>, A.N. Bobin<sup>2</sup>, I.V. Truten<sup>2</sup>, O.A. Rukavitsyn<sup>2</sup>

## Features of Radiological Diagnosis of Hemorrhages in Foci of Brain Lesions in Oncohematological Pathology. Clinical Observation

<sup>1</sup>Burnasyan State Research Center - Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency  
<sup>2</sup>The N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital Ministry of Defense of the Russian Federation

Contact person: Kozyrev Sergey Vladimirovich: serzh.kozyrev.1975@mail.ru

### Abstract

The acute myeloid leukemia (AML) is the malignant transformation and uncontrolled proliferation of abnormally differentiated, long-lived myeloid progenitor cells cause a large number of blast cells in the circulating blood and replacement of normal bone marrow with tumor cells, as well as damage to other organs and systems. Neurological disorders in AML diseases are among the secondary lesions of the nervous system. Morphologically, neuroleukemia is characterized by multifocal leukemic infiltrates and disorders of the myelination of nerve fibers. The formation of leukemic foci in the medulla leads to an increase in intracranial pressure, compression of cerebral and spinal structures, loss of functions of the affected area. In such situations, computed tomography of the brain may reveal lesions of the brain substance, leukemic infiltration of the meninges of the brain, intracranial hemorrhages, and cerebral infarctions.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, cerebral hemorrhage, computed tomography

**For citation:** Kozyrev SV, Ionova EA, Sorochan DA, Troyan VN, Bobin AN, Truten IV, Rukavitsyn OA. Features of Radiological Diagnosis of Hemorrhages in Foci of Brain Lesions in Oncohematological Pathology. Clinical Observation. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.3:61-64. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-61-64

### Введение

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) представляет собой опухолевое заболевание кроветворной ткани, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки, накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых клеток (бластов). Клиническая симптоматика острого лейкоза обычно неспецифична, вариабельна и связана с уменьшением продукции нормальных гемопоэтических клеток и поражением лейкозными клетками других органов [1].

В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОМЛ остается неизвестной, но доказано, что ОМЛ, являясь следствием повреждения (мутации) в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки, может стать следствием ионизирующей радиации при взрыве атомной бомбы, а также химио- и радиотерапии по поводу других опухолей. В связи чем проводится активный поиск и анализ других возможных лейкомогенных факторов (низкие дозы радиации, химические вещества, курение, электромагнитные волны) [2, 3].

Считается, что ОМЛ заболевают в среднем 3–5 человек на 100 тыс. населения в год. При этом заболеваемость резко возрастает в возрасте старше 60 лет и составляет 12–13 случаев на 100 тыс. населения у лиц в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет [4].

Обычно поражение центральной нервной системы наблюдается при острых лимфобластных лейкозах, а при ОМЛ крайне редко. Поражения центральной нервной системы при ОМЛ значительно усугубляет тяжесть состояния больных и влияет на исход. Первые упоминания о лейкоцитарных объемных образованиях головного мозга встречаются в 1811 году. Они были описаны и названы хлоромой (название обусловлено зеленым цветом образования при патоморфологическом исследовании). Позднее, в 1966 году оно переименовано в гранулоцитарную саркому. В зависимости от субстрата поражения в научной литературе так же могут встречаться термины: экстрамедулярные лейкоэмические опухоли, экстрамедулярная миелобластома, экстрамедулярные миелоидные опухоли [1].

При ОМЛ патоморфологические нарушения при поражении нервной системы обычно связаны с замещением нормальной гемопоэтической ткани опухолевыми клетками и (или) инфильтрацией ими различных отделов нервной системы. Наиболее типичные изменения – формирование лейкоэмических инфильтратов, а также демиелинизация, астроцитоз, глиоз. Проникновение лейкозных клеток в нервные ткани происходит контактным и диапедезным путём. В первом случае клетки распространяются на мозговые оболочки из костей черепа и позвоночника. При разрушении оболочек они инфильтрируют подлежащее мозговое вещество. Диапедезный механизм вызван повышенной проницаемостью стенок сосудов, вследствие чего циркулирующие с током крови бласты переходят из сосудистого русла в нервную ткань [5, 6]. Очень редки случаи, когда в центральной нервной системе (ЦНС) возникает солидная опухоль из лейкозных клеток.

По данным научной литературы выделяют три основных типа развития неврологических нарушений при ОМЛ. Как правило, поражение нервной системы развивается остро или подостро на фоне ярких клинических проявлений онкогематологических заболеваний (общей слабости, повышения температуры до субфебрильных цифр, увеличения периферических лимфатических узлов, гепатоспленомегалии и гиперлейкоцитоза в периферической крови). При втором типе развития (встречается значительно реже) неврологическая симптоматика предшествует клинической картине онкогематологических заболеваний. Третий тип: поражение нервной системы возникает спустя 1–3,5 года после лечения онкогематологического заболевания (в том числе, после аллотрансплантации костного мозга) в стадии костномозговой ремиссии [7, 8].

Клиническая картина нейрорлейкемии сходна с клиническими проявлениями других процессов в ЦНС [9]. Основными синдромами и вариантами поражений являются:

- менингоэнцефалический синдром (поражение мозговых оболочек), при котором к симптомам внут-

ричерепной гипертензии (апатия, сонливость, головная боль, светобоязнь, тошнота, рвота) в течение ближайших суток присоединяются признаки поражения оболочек (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига), застойные явления на глазном дне (отек соска зрительного нерва);

- псевдотуморозный синдром (локальное поражение вещества головного мозга) - характеризуется развитием гемипарезов и гемиплегий, иногда судорожных кризов по типу джексоновской эпилепсии;
- поражение черепно-мозговых нервов (возможно вовлечение в процесс периферических отделов зрительного и глазодвигательного);
- поражение периферической нервной системы (парезы, параличи) [10, 11].

За последние 20 лет наблюдается интенсивное развитие лучевой диагностики и внедрение в практику лечебных учреждений более совершенных аппаратов компьютерной и магнитно-резонансной томографии. В связи с этим улучшается визуализация и частота обнаружения патологических изменений в головном мозге (ГМ), мозговых оболочках и в нервных стволах, причиной появления которых является лейкоэмическая инфильтрация. В научной мировой литературе описание случаев кровоизлияний в очаги лейкоэмического поражения ткани мозга встречаются крайне редко. Поражение нервной ткани без адекватного лечения необратимо, поэтому нейрорлейкемия - одно из самых грозных осложнений при лейкозе [12].

#### Клиническое наблюдение

Пациентка А. 95 лет, по роду профессиональной деятельности контактировала с источниками ионизирующего излучения. Страдала ишемической болезнью сердца более 20 лет. Выставлен диагноз: ИБС. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Атеросклероз коронарных артерий в стадии атероматоза атерокальциноза со стенозом просвета огибающей, задней межжелудочковой передней межжелудочковой ветвей до 60%. Дегенеративный аортальный порок сердца со стенозом просвета аортального клапана. Атеросклероз аорты в стадии атерокальциноза. Атеросклероз внутренних сонных артерий головного мозга в стадии атероматоза и кальциноза со стенозом просвета до 60%. Гипертоническая болезнь 3 стадии. Хронический неактивный пиелонефрит. Диффузный коллоидный зоб щитовидной железы. Распространенный остеохондроз позвоночника. Получала антиаритмическое лечение.

При последней госпитализации жалобы на нарастание общей слабости, головокружение, головные боли, перебои в работе сердца. С помощью ЭКГ выявлен пароксизм фибрилляции предсердий. В общем анализе крови наблюдалась анемия (гемоглобин - 56 г/л), эритроциты –  $1,23 \times 10^{10}/л$ , тромбоцитопения (тромбоциты –  $17 \times 10^9/л$ ), лейкоцитоз (лейкоциты -  $290 \times 10^9/л$ ), бластные клетки 91%. Проведено иммунофенотипическое исследование бластных клеток. Выставлен диагноз: Острый миелобластный лейкоз, осложнившийся анемией и тромбоцитопенией.

На фоне проводимой цитостатической терапии развилась глубокая кома (ШКТ 3-4 балла) неясной



этиологии. При проведении компьютерной томографии головного мозга в обеих гемисферах, большей частью в лобных и теменных долях, определяются множественные участки полигональной формы, повышенной плотности  $+35 - +45\text{HU}$ , различных размеров от 5 мм до 40 мм, неоднородные по структуре с четкими, неровными контурами с тонким ободком перифокального отека. Наиболее крупные очаги в левой лобной доле размером  $57,8 \times 27,5 \times 34,9$  мм и правой лобной доле размером  $31,5 \times 28,4 \times 23,0$  мм (Рис. 1). Учитывая анамнез, анализ крови с показателями наличия бластных клеток, было высказано предположение о наличии внутримозгового кровоизлияния в очаги лейкоцитарной инфильтрации пораженной ткани головного мозга.

На серии КТ- срезов головного мозга в лобных долях визуализируются множественные очаги различных размеров от 5 мм до 40 мм, патологической плотности от  $+35 \text{HU}$  до  $+45 \text{HU}$ , неоднородные по структуре, с наличием мелких «глыбок» в центре (участки кровоизлияния в очаги некроза), с четкими неровными контурами и тонким ободком перифокального отека.

Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, нарастала полиорганный (церебральная, сердечно-сосудистая, дыхательная, почечно-печеночная) недостаточность. Спустя 3 часа после проведенного КТ головного мозга пациентка умерла.

При вскрытии в головном мозге мягкие мозговые оболочки выражено отечные, сосуды полнокровные. На разрезе вещество головного мозга липнет и тянется за лезвием ножа. В левой лобной и теменной долях определяются четко отграниченные участки кровоизлияния объемом 1 до  $7 \text{cm}^3$  (Рис.2). На всем остальном протяжении граница серого и белого вещества головного мозга четкая. В интима артерий основания головного мозга определяются множественные беловато-желтоватые атеросклеротические бляшки, занимающие до 50% площади интимы и суживающие просвет артерий на 60%.



Рис. 2. Макропрепарат головного мозга: в лобных долях справа и слева визуализируются участки кровоизлияния объемом  $1 \text{cm}^3$ ,  $3 \text{cm}^3$ ,  $7 \text{cm}^3$ . Структура мозга сохранена

Fig. 2. Brain macro-preparation: areas of hemorrhage with a volume of  $1 \text{cm}^3$ ,  $3 \text{cm}^3$ ,  $7 \text{cm}^3$  are visualized in the frontal lobes on the right and left. The structure of the brain is preserved

При гистологическом исследовании ткани правой лобной, левой лобной и теменной долей головного мозга очаговые кровоизлияния в участки некроза ткани со скоплением в центре некрозов инфильтрата из монотонных опухолевых клеток среднего размера с центрально расположенными округлыми или овальными ядрами, с разряженным хроматином, местами с наличием ядрышек. Верифицировано очаговое поражение вещества головного мозга бластными клетками (субстратом острого лейкоза). На остальном протяжении отмечаются дистрофические изменения нейронов с участками нейронального опустошения коры, пролиферации глии, преимущественно субкортикально расположенные единичные гематоксилиновые шары. Глиоз стенок сосудов, периваскулярный и перипеллюлярный отек, экстравазатные кровоизлияния. (Рис. 3)

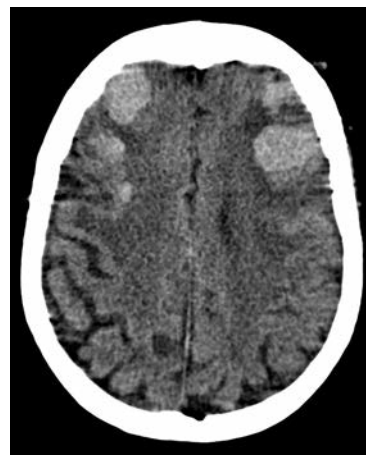
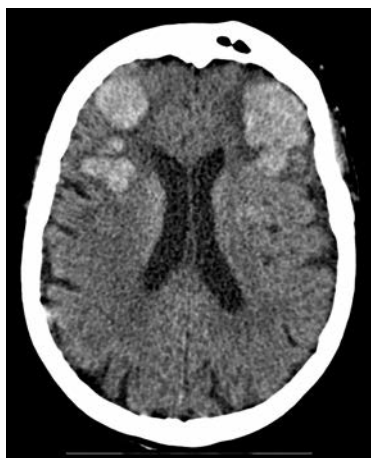


Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга  
Fig. 1. Computed tomography of the brain

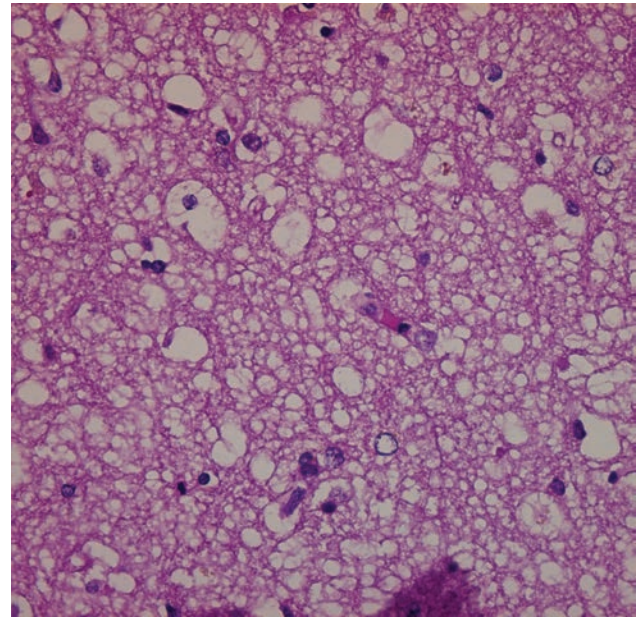
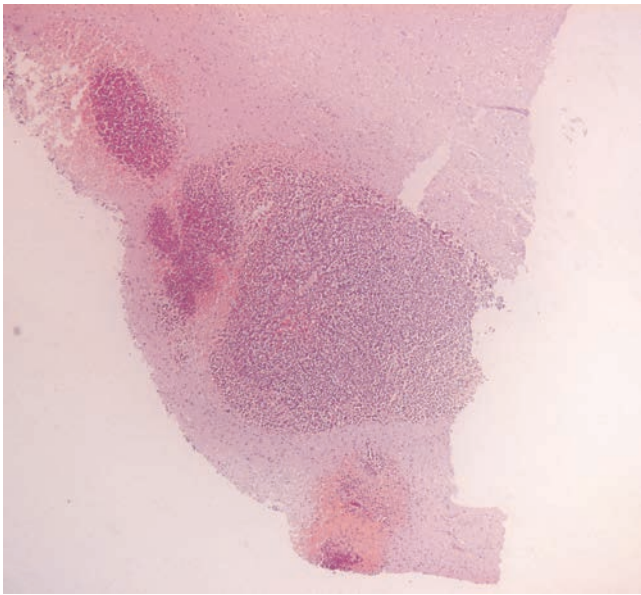


Рис. 3. Микропрепарат головного мозга. Очаговые кровоизлияния в очаги некроза ткани со скоплением в центре некрозов инфильтрата из монотонных опухолевых клеток среднего размера, с центрально расположенными округлыми или овальными ядрами с разряженным хроматином, местами с наличием ядрышек

### Заключение

Очаговые поражения головного мозга опухолью, имеющей строение по типу миелобластного лейкоза. Кровоизлияния в узловое опухолевые поражения головного мозга.

### Выводы

Таким образом, в представленном наблюдении описаны кровоизлияния в очаги поражения вещества головного мозга бластными клетками (субстратом острого лейкоза). При КТ были выявлены определенные закономерности: множественные очаги полигональной формы, различных размеров, повышенной плотности  $+35 - +45\text{HU}$ , неоднородные по структуре, с четкими, неровными контурами и тонким ободком перифокального отека. Полученные данные подтверждены при вскрытии и гистологи-

ческом исследовании. Методика КТ позволила выявить участки геморрагического содержимого в зонах лейкоцитарной инфильтрации вещества головного мозга, показать картину, отличающуюся от других видов внутримозговых кровоизлияний, контузионных очагов.

Развитие кровоизлияния в очаги лейкоцитарного поражения головного мозга свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и требует усиления лечения.

Выполнение КТ головного мозга при наличии неврологической симптоматики у пациентов с онкогематологическими заболеваниями позволяет выявить возможные очаговые поражения вещества головного мозга, объективно оценить их локализацию, распространенность, а также осложнения в виде кровоизлияний.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Estey E., Döhner H. Acute Myeloid Leukaemia. *Lancet*. 2006;368;9550:1894–1907.
2. Bharucha J., et al. Prognostic Factors for Clinical Outcomes of Patients with Central Nervous System Leukemia. *Hematol Oncol. Stem. Cell. Ther.* 2020;14;3:240-245.
3. Yao H., et al. Leukaemia Hijacks a Neural Mechanism to Invade the Central Nervous System. *Nature*. 2018;560;7716:55–60.
4. De Kouchkovsky I., Abdul-Hay M. Acute Myeloid Leukemia: a Comprehensive Review and 2016 Update. *Blood Cancer J.* 2016;6;7:e441.
5. Gruber T.A., Zwaan C.M. Central Nervous System Disease in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64;12.
6. Döhner H., et al. Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Adults: Recommendations from an International Expert Panel, on Behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2010;115;3:453–474.
7. Del Principe M.I., et al. Involvement of Central Nervous System in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia: Incidence and Impact on Outcome. *Semin. Hematol.* 2018;55;4:209–214.
8. Heidari N., et al. Central Nervous System Niche Involvement in the Leukemia. *Clin. Transl. Oncol.* 2016;18;3:240–250.
9. Hannon M., et al. Chronic Myelomonocytic Leukemia with Central Nervous System Involvement. *Leuk. Lymphoma*. 2018;59;9:2267–2268.
10. Barredo J., Ritchey A.K. Controversies in the Management of Central Nervous System Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010;27;5:329–332.
11. Mauermann M.L. Neurologic Complications of Lymphoma, Leukemia, and Paraproteinemias. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23;3(Neurology of Systemic Disease):669–690.
12. Pinnix C.C., et al. Radiation in Central Nervous System Leukemia: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018;102;1:53–58.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 01.08.2022. **Принята к публикации:** 28.08.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 01.08.2022. **Accepted for publication:** 28.08.2022



2022



# ИЛЬИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

ШКОЛА-КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ  
И СПЕЦИАЛИСТОВ

6-7 ОКТЯБРЯ  
МОСКВА

