

# **Вестник рентгенологии и радиологии**

Рецензируемый научно-практический журнал

Том 106, № 6 2025

# **Journal of Radiology and Nuclear Medicine**

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

Vol. 106, No. 6, 2025

# Вестник рентгенологии и радиологии

## Рецензируемый научно-практический журнал

Журнал включен ВАК в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.25. «Лучевая диагностика (медицинские науки)». Официальный журнал Российского общества рентгенологов и радиологов. Представлен в Российском индексе научного цитирования. Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-71544 от 13.11.2017 г.

Периодичность 1 раз в два месяца.

Издательство журнала установило лицензионные отношения в электронном виде с издательством EBSCO Publishing, ведущим мировым агрегатором полных текстов всевозможных журналов и электронных книг. Полный текст статей журнала можно найти в базе данных EBSCOhost™

<b>Учредитель 1:</b>	Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов»
<b>Адрес:</b>	129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, корп. 2, эт 0, пом. 2, ком. 4
<b>Учредитель 2:</b>	Общество с ограниченной ответственностью «ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА»
<b>Адрес:</b>	121552, Москва, ул. Ярцевская, д. 34, корп. 1, эт. 2, пом. I, комн. 7, оф. 33
<b>Издатель:</b>	Общество с ограниченной ответственностью «ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА» 121552, Москва, ул. Ярцевская, д. 34, корп. 1, эт. 2, пом. I, комн. 7, оф. 33
<b>Стоимость:</b>	Свободная цена
<b>Адрес редакции, телефон:</b>	121552, Москва, ул. Ярцевская, д. 34, корп. 1, эт. 2, пом. I, комн. 7, оф. 33, тел.: +7 (985) 120-70-06
<b>Подписной индекс:</b>	81601 – в каталоге «Урал-Пресс»

Подписку на печатный экземпляр журнала можно оформить на сайте [www.ural-press.ru](http://www.ural-press.ru)

Полная электронная версия статей журнала размещается на сайтах: <https://www.elibrary.ru>, <https://www.iprbooks.ru>,  
<https://rucont.ru>, <https://www.ebsco.com>, <https://cyberleninka.ru>

### Главный редактор

**Тюрин И.Е.**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

### Редакционная коллегия

**Абельская И.С.**, д. м. н., профессор, Минск, Беларусь

**Балахонова Т.В.**, д. м. н., профессор, Москва, Россия

**Даутов Т.Б.**, д. м. н., профессор, Нур-Султан, Республика Казахстан

**Дмитриева Л.И.**, к. м. н., Москва, Россия

**Коновалов Р.Н.**, к. м. н., доцент, Москва, Россия

**Лисицкая М.В.**, к. м. н., ответств. секретарь, Москва, Россия

**Михайлов А.Н.**, д. м. н., профессор, акад. Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

**Морозов А.К.**, д. м. н., профессор, Москва, Россия

**Низовцова Л.А.**, д. м. н., профессор, Москва, Россия

**Нуднов Н.В.**, д. м. н., профессор, Москва, Россия

**Осиев А.Г.**, д. м. н., профессор, Москва, Россия

**Ратников В.А.**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербург, Россия

**Ридэн Т.В.**, д. м. н., профессор, Людвигсхафен-на-Рейне, Германия

**Рожкова Н.И.**, д. м. н., профессор, Москва, Россия

**Сергиенко В.Б.**, д. м. н., профессор, Москва, Россия

**Синицын В.Е.**, д. м. н., профессор, зам. главного редактора, Москва, Россия

**Солодкий В.А.**, д. м. н., профессор, акад. РАН, Москва, Россия

**Сташук Г.А.**, д. м. н., профессор, Москва, Россия

**Терновой С.К.**, д. м. н., профессор, акад. РАН, 1-й зам. главного редактора, Москва, Россия

**Черкавская О.В.**, д. м. н., заведующая редакцией, Москва, Россия

**Шария М.А.**, д. м. н., профессор, Москва, Россия

**Boris Brkljacic**, Dr. Med. Sc., Professor, Zagreb, Croatia

**Michael H. Fuchsjaeger**, Dr. Med. Sc., Professor, Graz, Austria,

**Nicholas C. Gourtsoyiannis**, Dr. Med. Sc., Professor, Crete, Greece

**Andrei I. Holodny**, Dr. Med. Sc., Professor, New York, USA

**Ruzica Maksimovic**, Dr. Med. Sc., Professor, Belgrade, Serbia

**Maximilian F. Reiser**, Dr. Med. Sc., Professor, Munich, Germany

**Jacob Sosna**, Dr. Med. Sc., Professor, Jerusalem, Israel

# Journal of Radiology and Nuclear Medicine

## Vestnik rentgenologii i radiologii

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

Founded in 1920.

Official Journal of Russian Society of Radiology.

Journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index).

Issued bimonthly.

The journal accepts articles on specialty 3.1.25. "Radiation Diagnostics (medical sciences)". Registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration certificate PI No. FS77-71544, November 13, 2017.

Publisher has entered into an electronic licensing relationship with EBSCO Publishing, the world's leading aggregator of full text journals, magazines and eBooks. The full text of journal can be found in the EBSCOhost™ databases

<b>Founder 1:</b>	Russian Society of Radiology
<b>Address:</b>	129344, Moscow, Verkhoyanskaya street, 18, bld. 2, floor 0, apartment 2, room 4
<b>Founder 2:</b>	Limited Liability Company "LUCHEVAYA DIAGNOSTIKA"
<b>Address:</b>	121552, Moscow, Yartsevskaya str., 34, bld. 1, floor 2, apartment 1, room 7, office 33
<b>Publisher:</b>	Limited Liability Company "LUCHEVAYA DIAGNOSTIKA" 121552, Moscow, Yartsevskaya str., 34, bld. 1, floor 2, apartment 1, room 7, office 33
<b>The cost of one issue:</b>	Free price
<b>Address, phone of edition:</b>	121552, Moscow, Yartsevskaya str., 34, bld. 1, floor 2, apartment 1, room 7, office 33, phone: +7 (985) 120-70-06
<b>Subscription index:</b>	81601 – in the Ural-Press catalog

You can subscribe to a printed copy of the journal on the website <https://www.ural-press.ru/>

The full electronic version of the journal articles is published on the websites: <https://www.elibrary.ru>, <https://www.iprbooks.ru>,  
<https://www.rucont.ru>, <https://www.ebsco.com>, <https://cyberleninka.ru>

### Editor-in-Chief

**Igor' E. Tyurin**, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Chair of Radiology and Nuclear Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

### Editorial board

<b>Irina S. Abelskaya</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Minsk, Belarus	<b>Valentin E. Sinitsyn</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Deputy editor, Moscow, Russia
<b>Tatiana V. Balakhonova</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia	<b>Vladimir A. Solodkiy</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
<b>Tairkhan B. Dautov</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Nur-Sultan, Kazakhstan	<b>Galina A. Stashuk</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia
<b>Lyudmila I. Dmitrieva</b> , Cand. Med. Sc., Moscow, Russia	<b>Sergey K. Ternovoy</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, 1st Deputy editor, Moscow, Russia
<b>Rodion N. Konovalov</b> , Cand. Med. Sc., Associate Professor, Moscow, Russia	<b>Olga V. Cherkavskaya</b> , Dr. Med. Sc., Head of Editorial Board, Moscow, Russia
<b>Maria V. Lisitskaya</b> , Cand. Med. Sc., Executive secretary, Moscow, Russia	<b>Merab A. Shariya</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia
<b>Anatoly N. Mikhaylov</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Academician of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus	<b>Boris Brkljacic</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Zagreb, Croatia
<b>Aleksandr K. Morozov</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia	<b>Michael H. Fuchsjäger</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Graz, Austria
<b>Lyudmila A. Nizovtsova</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia	<b>Nicholas C. Gourtsoyiannis</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Crete, Greece
<b>Nikolay V. Nudnov</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia	<b>Andrei I. Holodny</b> , Dr. Med. Sc., Professor, New York, USA
<b>Aleksandr G. Osiev</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia	<b>Ruzica Maksimovic</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Belgrade, Serbia
<b>Vyacheslav A. Ratnikov</b> , Dr. Med. Sc., Professor, St. Petersburg, Russia	<b>Maximilian F. Reiser</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Munich, Germany
<b>Tatiana V. Riden</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Ludwigshafen am Rhein, Germany	<b>Jacob Sosna</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Jerusalem, Israel
<b>Nadezhda I. Rozhkova</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia	
<b>Vladimir B. Sergienko</b> , Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia	

Оригинальные статьи

**Печенкова Е.В., Паникратова Я.Р., Королькова О.А., Пчелинцева М.Е., Смирнова А.В.,  
Менинг С.М., Маковская Л.А., Синицын В.Е.**

Возможности индивидуального фМРТ-картирования мозговых основ  
рабочей памяти с помощью задачи «N шагов назад» .....192

**Малов А.А., Макарова А.С., Портнова Е.А.**

Комплексная мультимодальная лучевая диагностика нейрофиброматозов.....207

Клинические случаи

**Самсонова М.В., Никитин П.А., Черняев А.Л., Микушина М.А., Данилов В.В.,  
Омарова Ж.Р., Крюкова Н.О., Бостанова А.М.**

Артериовенозная мальформация в легком у мужчины 43 лет.....218

**Теплякова О.В., Эйдлина Е.З., Цветкова О.Г., Жиялков А.А.**

Клиническое значение лучевых методов диагностики при бета-талассемии.....226

**Гасымов Э.Г., Никишина И.П., Маткава В.Г., Смирнов А.В., Арсеньева С.В., Бланк Л.М.**

Уникальное клиническое наблюдение уменьшения объема участков гетеротопической  
оссификации у ребенка с оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазией  
по данным мультиспиральной компьютерной томографии всего тела .....235

Обзоры

**Павлов В.А., Шариати Ф.**

Обзор современных методов диагностики рака легких с помощью радиогеномики .....243

Original research

**Ekaterina V. Pechenkova, Yana R. Panikratova, Olga A. Korolkova, Mariia E. Pchelintseva, Anna V. Smirnova, Semyon M. Mening, Ludmila A. Makovskaya, Valentin E. Sinitsyn**  
The Potential for Individual Mapping of Working Memory Using the N-Back fMRI Task.....192

**Aleksei A. Malov, Alina S. Makarova, Ekaterina A. Portnova**  
Comprehensive Multi-Modal Radiological Diagnostics of Neurofibromatosis.....207

Case reports

**Maria V. Samsonova, Pavel A. Nikitin, Andrey L. Chernyaev, Marina A. Mikushina, Vitaliy V. Danilov, Zhanna R. Omarova, Nadezhda O. Kryukova, Alina M. Bostanova**  
Pulmonary Arteriovenous Malformation in a 43-Year-Old Male Patient .....218

**Olga V. Teplyakova, Elena Z. Eidlina, Olga G. Tsvetkova, Alexandr A. Zhilyakov**  
Clinical Significance of Diagnostic Images in Beta-Thalassemia .....226

**Emil G. Gasymov, Irina P. Nikishina, Valeriia G. Matkava, Alexander V. Smirnov, Svetlana V. Arsenyeva, Leonid M. Blank**  
A Unique Clinical Case of Heterotopic Ossification Volume Reduction  
in a Child with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Based on Whole-Body  
Multislice Computed Tomography .....235

Reviews

**Vitalii A. Pavlov, Faridoddin Shariaty**  
Current Approaches to the Diagnosis of Lung Cancer Using Radiogenomics .....243



# Возможности индивидуального фМРТ-картирования мозговых основ рабочей памяти с помощью задачи «N шагов назад»

Печенкова Е.В.<sup>1,2</sup>, Паникратова Я.Р.<sup>1,3</sup>, Королькова О.А.<sup>1,4</sup>, Пчелинцева М.Е.<sup>1,2</sup>, Смирнова А.В.<sup>1</sup>, Менинг С.М.<sup>1,2</sup>, Маковская Л.А.<sup>1,5</sup>, Сеницын В.Е.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> ЧОУ ДПО «Московский центр непрерывного математического образования»,  
Большой Власьевский пер., 11, Москва, 119002, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”»,  
ул. Мясницкая, 20, Москва, 101000, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,  
Каширское ш., 34, Москва, 115522, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет»,  
ул. Сретенка, 29, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,  
Ленинские горы, 1, Москва, 119991, Российская Федерация

**Печенкова Екатерина Васильевна**, к. пс. н., ст. науч. сотр. ЧОУ ДПО «Московский центр непрерывного математического образования», заведующая научно-учебной лабораторией когнитивных исследований департамента психологии факультета социальных наук ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”»;  
<https://orcid.org/0000-0003-3409-3703>

**Паникратова Яна Романовна**, к. пс. н., ст. науч. сотр. ЧОУ ДПО «Московский центр непрерывного математического образования», ст. науч. сотр. лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа Института биологической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»;  
<https://orcid.org/0000-0002-5698-4251>

**Королькова Ольга Александровна**, к. пс. н., ст. науч. сотр. ЧОУ ДПО «Московский центр непрерывного математического образования», вед. науч. сотр. Института экспериментальной психологии ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет»;  
<https://orcid.org/0000-0003-4814-7266>

**Пчелинцева Мария Евгеньевна**, науч. сотр. ЧОУ ДПО «Московский центр непрерывного математического образования», стажер-исследователь научно-учебной лаборатории когнитивных исследований департамента психологии факультета социальных наук ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”»;  
<https://orcid.org/0009-0005-1347-1404>

**Смирнова Анна Владимировна**, науч. сотр. ЧОУ ДПО «Московский центр непрерывного математического образования»;  
<https://orcid.org/0009-0005-7673-0696>

**Менинг Семен Михайлович**, науч. сотр. ЧОУ ДПО «Московский центр непрерывного математического образования», стажер-исследователь научно-учебной лаборатории когнитивных исследований департамента психологии факультета социальных наук ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”»;  
<https://orcid.org/0009-0007-1740-4932>

**Маковская Людмила Андрияновна**, науч. сотр. ЧОУ ДПО «Московский центр непрерывного математического образования», врач-рентгенолог Университетской клиники ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;  
<https://orcid.org/0000-0001-9127-7539>

**Сеницын Валентин Евгеньевич**, д. м. н., профессор, вед. науч. сотр. ЧОУ ДПО «Московский центр непрерывного математического образования», заведующий отделом лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;  
<https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

## Резюме

**Актуальность.** Использование индивидуальных карт активации мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) для уточнения диагноза и прогноза пациента на текущий момент невозможно, однако отслеживание изменений активации в ходе лечения или реабилитации может быть полезным для оценки их эффективности. Популяционные исследования чаще всего не позволяют выделить клинически значимые параметры активации и интерпретировать их изменения. Чтобы восполнить этот пробел, мы предлагаем детально рассматривать индивидуальные различия активации, связанные с состоянием изучаемой функции.

**Цель:** анализ индивидуальных различий активации головного мозга при выполнении задачи «N шагов назад» (обновление материала в рабочей памяти) у молодых и пожилых здоровых людей в связи с точностью и временем ответа в данной задаче.

**Материал и методы.** У 16 молодых (18–35 лет) и 16 пожилых (60–75 лет) здоровых праворуких участников регистрировали фМРТ при выполнении задач «N шагов назад» и рассматривали активацию в условии «2 шага назад» против «0 шагов назад». На групповом уровне оценивали эффекты возрастной группы (молодые/пожилые) и типа материала (вербальный/невербальный), а также точности и времени ответа.

**Результаты.** У всех участников вне зависимости от возраста ухудшение выполнения задачи «2 шага назад» сопровождалось более выраженной активацией: в зрительной коре билатерально и в правой нижней лобной извилине при снижении точности, в лобных компонентах фронтопариетальной сети и лобном полюсе справа при увеличении времени ответа.

**Заключение.** Полученные корреляции объясняют очень малую долю дисперсии в паттернах активации в задачах на рабочую память, поэтому не могут быть использованы для интерпретации индивидуальных карт активации. Однако они способны открыть путь к оценке индивидуальных паттернов в динамике в том случае, если получат подтверждение в лонгитюдном исследовании.

**Ключевые слова:** функциональная магнитно-резонансная томография; рабочая память; задача «N шагов назад»; вербальный материал; невербальный материал; молодой возраст; пожилой возраст; здоровое старение; индивидуальные различия.

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

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-78-00008 «Уточнение мозговых механизмов рабочей памяти во взрослом возрасте и в процессе старения за счет совместного использования данных фМРТ и МЭГ» (<https://rscf.ru/project/23-78-00008>).

**Благодарности.** Авторы благодарят Евгения Алексеевича Шапошникова, Евгению Сергеевну Семину, Марию Владимировну Егорову и Марию Андреевну Фомину за помощь в сборе данных, а также Елену Александровну Мершину – за помощь в организации исследования.

**Для цитирования:** Печенкова Е.В., Паникратова Я.Р., Королькова О.А., Пчелинцева М.Е., Смирнова А.В., Менинг С.М., Маковская Л.А., Синицын В.Е. Возможности индивидуального фМРТ-картирования мозговых основ рабочей памяти с помощью задачи «N шагов назад». *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2025; 106(6): 192–206. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-192-206>

**Для корреспонденции:** Паникратова Яна Романовна, e-mail: [panikratova@mail.ru](mailto:panikratova@mail.ru)

Статья поступила 09.12.2025

После доработки 28.12.2025

Принята к печати 29.12.2025

## The Potential for Individual Mapping of Working Memory Using the N-Back fMRI Task

**Ekaterina V. Pechenkova<sup>1,2</sup>, Yana R. Panikratova<sup>1,3</sup>, Olga A. Korolkova<sup>1,4</sup>, Mariia E. Pchelintseva<sup>1,2</sup>, Anna V. Smirnova<sup>1</sup>, Semyon M. Mening<sup>1,2</sup>, Ludmila A. Makovskaya<sup>1,5</sup>, Valentin E. Sinitsyn<sup>1,5</sup>**

<sup>1</sup> Moscow Center for Continuous Mathematical Education, Bolshoy Vlasievsky per., 11, Moscow, 119002, Russian Federation

<sup>2</sup> HSE University, ul. Myasnitskaya, 20, Moscow, 101000, Russian Federation

<sup>3</sup> Mental Health Research Center, Kashirskoye shosse, 34, Moscow, 115522, Russian Federation

<sup>4</sup> Moscow State University of Psychology and Education, ul. Sretenka, 29, Moscow, 127051, Russian Federation

<sup>5</sup> Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1, Moscow, 119991, Russian Federation

**Ekaterina V. Pechenkova**, Cand. Psych. Sc., Senior Researcher, Moscow Center for Continuous Mathematical Education; Head of Laboratory for Cognitive Research, School of Psychology, Faculty of Social Sciences, HSE University; <https://orcid.org/0000-0003-3409-3703>

**Yana R. Panikratova**, Cand. Psych. Sc., Senior Researcher, Moscow Center for Continuous Mathematical Education; Senior Researcher, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, Institute of Biological Psychiatry, Mental Health Research Center; <https://orcid.org/0000-0002-5698-4251>

**Olga A. Korolkova**, Cand. Psych. Sc., Senior Researcher, Moscow Center for Continuous Mathematical Education; Leading Researcher, Institute for Experimental Psychology, Moscow State University of Psychology and Education; <https://orcid.org/0000-0003-4814-7266>

**Mariia E. Pchelintseva**, Researcher, Moscow Center for Continuous Mathematical Education; Research Assistant, Laboratory for Cognitive Research, School of Psychology, Faculty of Social Sciences, HSE University; <https://orcid.org/0009-0005-1347-1404>

**Anna V. Smirnova**, Researcher, Moscow Center for Continuous Mathematical Education; <https://orcid.org/0009-0005-7673-0696>

**Semyon M. Mening**, Researcher, Moscow Center for Continuous Mathematical Education; Research Assistant, Laboratory for Cognitive Research, School of Psychology, Faculty of Social Sciences, HSE University; <https://orcid.org/0009-0007-1740-4932>

**Ludmila A. Makovskaya**, Researcher, Moscow Center for Continuous Mathematical Education; Radiologist, University Clinic, Lomonosov Moscow State University; <https://orcid.org/0000-0001-9127-7539>

**Valentin E. Sinitsyn**, Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Moscow Center for Continuous Mathematical Education; Head of the Radiology Department, Medical Scientific and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University; <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

### Abstract

**Background.** Individual activation maps based on brain functional magnetic resonance imaging (fMRI) data cannot yet be applied to refine a patient's diagnosis and prognosis. However, tracking activation dynamics in the same patient during the course of treatment or rehabilitation can be useful for assessing their efficacy. Population-based studies often fail to identify clinically significant activation parameters and to aid interpretation. To address this gap, we propose the examination of individual differences in activation in correspondence with the state of the mental process of interest.

**Objective:** to analyze individual differences in brain activation evoked by the n-back task (working memory updating) in young and elderly healthy participants related to accuracy and response times in this task.

**Material and methods.** fMRI was recorded in 16 young (18–35 years) and 16 elderly (60–75 years) healthy right-handed participants while they performed the n-back task. Group-level activation was assessed in the 2-back versus 0-back conditions. The effects of age (young/elderly), material type (verbal/nonverbal), accuracy and response times were assessed.

**Results.** In all participants, regardless of age, less effective performance in the 2-back task was accompanied by more pronounced activation. Lower accuracy was coupled with higher activation in the visual cortex bilaterally and in the right inferior frontal gyrus, while a higher response time was associated with greater activation in the right frontal components of the frontoparietal network and the right frontal pole.

**Conclusion.** Our findings explain a very small portion of the variance in activation patterns in the working memory tasks, so they cannot yet be used to interpret individual activation maps. However, they could pave the way for assessing dynamics of individual patterns over time if successfully replicated in a longitudinal study.

**Keywords:** functional magnetic resonance imaging; working memory; n-back task; verbal material; nonverbal material; young age; elderly age; healthy aging; individual differences.

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

**Funding.** The reported study was funded by Russian Science Foundation, project number 23-78-00008 “Refined understanding of neural underpinnings of working memory in adult and ageing population through the combined use of fMRI and MEG data” (<https://rscf.ru/project/23-78-00008>).

**Acknowledgments.** The authors are grateful to Evgeny Shaposhnikov, Evgenia Semina, Maria Egorova, and Maria Fomina for their assistance in collecting data, and to Elena Mershina for her assistance in organizing the study.

**For citation:** Pechenkova EV, Panikratova YaR, Korolkova OA, Pchelintseva ME, Smirnova AV, Mening SM, Makovskaya LA, Sinitsyn VE. The potential for individual mapping of working memory using the n-back fMRI task. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2025; 106(6): 192–206 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-192-206>

**For corresponding:** Yana R. Panikratova, e-mail: [panikratova@mail.ru](mailto:panikratova@mail.ru)

Received December 9, 2025

Revised December 28, 2025

Accepted December 29, 2025

## Введение / Introduction

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) используется в нейронауке и медицине уже более 30 лет и к настоящему моменту является одним из наиболее востребованных методов функционального картирования головного мозга человека. Этому способствуют неинвазивность метода, отсутствие лучевой нагрузки на пациента и жестких ограничений по продолжительности исследования, а также высокая разрешающая способность в пространстве (типичная 2–3 мм, а в пределе <1 мм) [1, 2].

При регистрации фМРТ активность головного мозга измеряется не напрямую, а косвенно благодаря механизму нейрососудистой связи. Рост электрической и биохимической активности нейронов сопровождается усилением их метаболизма, что приводит к кратковременному приросту локального мозгового кровотока и локальному изменению соотношения окси- и дезоксигемоглобина в венозной крови. Поскольку магнитные свойства окси- и дезоксигемоглобина различаются, изменение их соотношения может быть зафиксировано с помощью МРТ в виде локального повышения или снижения интенсивности МР-сигнала на T2\*-взвешенных изображениях. Вызванное этим эффектом динамическое изменение МР-сигнала получило название оксигенационно-контрастной зависимости, или BOLD-сигнала (blood oxygenation level dependent – зависимый от уровня оксигенации крови). Гемодинамический ответ протекает достаточно медленно (BOLD-сигнал достигает пика спустя 5–8 с от начала активации нейронов и возвращается к исходному уровню примерно через 12–18 с после ее прекращения) и характеризуется высокой интра- и интериндивидуальной изменчивостью [3]. Поскольку время протекания психических и моторных процессов, на локализацию мозгового субстрата которых направлен метод фМРТ (единичное движение, прочтение слова, решение примера, запоминание изображения и т.п.), обычно существенно меньше, чем вариативность задержки гемодинамического ответа, временное разрешение метода оказывается низким [1, 4].

Наиболее частое применение фМРТ в фундаментальных научных исследованиях заключается в изучении активации областей головного мозга или функциональных связей между ними у взрослых здоровых людей во время выполнения когнитивных задач. Чтобы определить, какая активация характерна для некоторого психического процесса, необходимо использовать как минимум два условия – основное и контрольное. Контрольное условие должно быть максимально сходно с основным и отличаться лишь изучаемым процессом: например, основным условием при изучении восприятия речи может быть прослушивание аудио-

книги, а контрольным – прослушивание той же записи, которая проигрывается задом наперед [5]. Фундаментальные исследования с применением метода фМРТ в последнее время все чаще проводятся на больших выборках или совокупностях датасетов, объединяющих данные сотен и даже тысяч испытуемых, и принимают характер популяционных [6, 7].

В неврологии и психиатрии фМРТ применяется для поисков биомаркеров заболеваний, прогноза и оценки эффективности лечения и реабилитации, а также для уточнения механизма действия фармакологических препаратов [8–11]. Во всех этих случаях выводы также делаются преимущественно на материале групповых исследований и групповых карт активации и связей головного мозга.

Индивидуальные результаты фМРТ на данный момент используются главным образом в нейрохирургии и реабилитации. Для конкретного пациента возможна оценка риска неврологических и поведенческих нарушений в результате операции, планирование тактики хирургического вмешательства, а также прогноз исхода восстановительного лечения<sup>1</sup> [12–15]. Кроме того, по данным фМРТ можно определить мишень для транскраниальной магнитной стимуляции [16, 17], а в ряде экспериментальных случаев – для вживления нейроимплантов [18, 19].

Использование индивидуальных карт активации или функциональной связности головного мозга для уточнения диагноза и прогноза стало бы большим достижением, но на данном этапе развития науки не представляется возможным. Это связано с тем, что в силу межиндивидуальной вариативности локализации психических процессов (например, речь [20], регуляторные функции [21]), в том числе широких пределов нейропластичности [22], для каждой функциональной системы затруднительно определить нормативные пределы активации и связности. Карта активации для конкретного пациента будет зависеть не только от его возраста, пола, латеральной организации, нозологии и состояния сосудистой системы, но и от индивидуальной истории развития нервной системы и приобретенного опыта [23–26].

Кроме того, показатели вызванного BOLD-ответа и функциональной связности зависят от параметров используемого для получения изображений оборудования. Более перспективным и реалистичным представляется отслеживание активации одного и того же пациента в динамике,

<sup>1</sup> Кремнева Е.И. Ишемический инсульт: функциональная реорганизация сенсомоторных систем при имитации локомоции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012.

что может предоставить информацию о ходе его лечения или реабилитации. Например, значительная активация лимбической системы и, в частности, миндалевидного тела в ответ на эмоционально окрашенные изображения, наблюдаемая при депрессивных расстройствах во множестве исследований [27], сама по себе не может применяться как диагностический признак, однако ослабление такой реакции по ходу терапии может сигнализировать о ее успешности.

Одновременное использование одного или нескольких параметров фМРТ, а также технологий машинного обучения делает возможным сценарий, при котором компьютерная модель осуществляет оценку риска развития заболевания [28], прогноз течения и успешности выбранного метода лечения [29, 30]. Тем не менее в большинстве случаев сложно определить, на каких именно признаках основаны выводы. Помимо дальнейшей разработки методов машинного обучения мы предлагаем фундаментальным исследователям проводить традиционный анализ данных фМРТ таким образом, чтобы создать специалистам опору для качественного и количественного анализа индивидуальных результатов в виде описания вариантов мозговой организации психических функций и параметров, связанных с их более оптимальным состоянием или нарушением.

В то же время по результатам популяционных исследований часто остается неясным, какие параметры можно считать клинически значимыми при оценке индивидуальных результатов фМРТ и как интерпретировать их изменение: например, важен ли объем или интенсивность активации, надо ли рассматривать конкретные области и какие именно, о чем говорят рост или уменьшение объема/интенсивности активации в той или иной области мозга в определенной задаче. В представленной статье мы рассмотрим эту проблему на примере мозгового картирования рабочей памяти (РП) и проиллюстрируем ее данными нашего исследования.

РП – это система кратковременного хранения и обработки необходимого для текущей умственной активности ограниченного объема информации. Она в значительной степени определяет когнитивные возможности человека и ухудшается в пожилом возрасте (в частности, состояние РП у пожилых людей предсказывает будущее когнитивное снижение [31]). Хотя до сих пор отсутствует непротиворечивое и полное описание мозговых механизмов РП [32], ее основным мозговым субстратом считается фронтопариетальная сеть, которая также рассматривается как мозговая основа когнитивного контроля в целом (фронтопариетальная сеть контроля – frontoparietal control network, FPCN). Фронтопариетальная сеть вклю-

чает билатеральные области внутритеменной борозды (intraparietal sulcus, IPS), дорсолатеральной префронтальной коры (dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC) и нижнелобного стыка (inferior frontal junction, IFJ), а также области, расположенные впереди от дополнительной моторной зоны и в дорсальной части передней поясной коры (presupplementary motor area / dorsal anterior cingulate cortex, preSMA/dACC) [33].

Важно отметить, что фронтопариетальная сеть характеризуется значительной индивидуальной вариативностью в плане анатомической локализации внутри указанных зон [34]. Данная сеть выделяется не только с помощью фМРТ, но и электрофизиологическими методами; не только при выполнении когнитивных задач, но и в состоянии покоя [34]. Компоненты этой сети также могут выступать перспективными мишенями для транскраниальной магнитной стимуляции [35]. Активация компонентов фронтопариетальной сети растет пропорционально загрузке РП [36], а паттерны ее активации при различной загрузке РП в значительной степени определяются генетическими факторами [37, 38]. Передние (лобные) компоненты этой сети, предположительно, в большей степени связаны с поддержанием внимания к задаче, тогда как задние (теменные) – собственно с удержанием и обновлением материала в РП [39].

Задача «N шагов назад» (n-back) [40] является наиболее популярной методикой для оценки РП в нейрокогнитивных исследованиях с применением фМРТ [41]. Эта задача адресована процессам обновления материала в РП. Участнику исследования последовательно предъявляется набор стимулов (чаще всего зрительных или слуховых, например букв, слов или изображений), каждый из которых необходимо сопоставить со стимулом, предъявленным N шагов назад (например, в условии 1-back – с предыдущим, в условии 2-back – с позапрошлым). Требуется дать максимально быстрый и точный ответ о том, совпадают они или нет (в некоторых версиях ответ дается только в случае совпадения). В качестве контрольного условия часто используется уровень «0 шагов назад» – задача, не предполагающая большой загрузки РП и требующая от участника сравнивать каждый появляющийся стимул с заранее запомненным. Для расчета функциональных карт обычно активация в контрольном условии (с минимальной загрузкой РП) вычитается из активации при высокой загрузке РП (2 шага назад или более). Подобное вычитание, предположительно, позволяет минимизировать в полученной карте компонент, связанный с поддержанием внимания (мониторингом ряда стимулов), и оставить преимущественно активацию, связанную с обновлением материала в РП [39, 42].

Первый вопрос, который возникает при интерпретации карт активации головного мозга в задаче «N шагов назад», заключается в том, как объяснить увеличение или уменьшение объема и интенсивности активации. С одной стороны, распространено представление о том, что большие объем и интенсивность активации свидетельствуют о лучшем состоянии изучаемой функции и ее мозгового субстрата. С другой стороны, дополнительная активация может свидетельствовать о компенсаторном привлечении дополнительных ресурсов для выполнения задачи. Также существует гипотеза эффективной мозговой организации (neural efficiency) [43, 44], согласно которой более успешное выполнение задачи может сопровождаться меньшим умственным усилием и меньшей активацией головного мозга за счет более эффективной мозговой организации соответствующих функций, что может осуществляться, в частности, благодаря лучшему состоянию трактов белого вещества [45]. Все эти три представления широко используются применительно к РП и фронтопариетальной сети, например при обсуждении особенностей ее активации у пациентов с шизофренией (может наблюдаться как снижение, так и повышение активации [46]).

Для того чтобы ответить на вопрос о возможной функциональной роли увеличивающейся или уменьшающейся активации той или иной области головного мозга, данные нейровизуализации можно сопоставить с поведенческими данными – точностью и временем выполнения задачи. Одна из наиболее масштабных попыток предсказания точности и времени ответа в задаче «N шагов назад» по активации на фМРТ заключалась в обучении модели на данных взрослых здоровых участников, выполнявших задачу на невербальном материале в рамках проекта Human Connectome Project (n=874). При проверке на других выборках молодых здоровых добровольцев предсказания модели значимо коррелировали с реальными поведенческими результатами на уровне 0,20–0,35, однако предсказать точность и время ответов больных шизофренией модели не удалось [47]. В другом исследовании, также опирающемся на данные молодой выборки Human Connectome Project, показано, что усиление активации во фронтопариетальной сети, преимущественно в ее передних компонентах, соответствует большему различию поведенческих показателей (как точности, так и времени ответа) в задачах «2 шага назад» и «0 шагов назад», и это согласуется с гипотезой эффективной мозговой организации [42]. В то же время в исследовании на меньшей выборке курильщиков (n=118) получена прямая корреляция между точностью решения вербальной задачи «3 шага назад» (d') и приростом BOLD-сигнала в левой дорсолате-

ральной префронтальной коре и левой латеральной премоторной коре, что противоречит гипотезе эффективной мозговой организации [48].

Поскольку приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что особенности активации фронтопариетальной сети могут быть связаны с изучаемыми группой и/или материалом, мы сопоставили данные нейровизуализации с поведенческими показателями в задаче «N шагов назад» на небольшой выборке молодых и пожилых здоровых добровольцев, принимавших участие в проекте, посвященном мозговым механизмам РП, и рассмотрели возможные эффекты возрастной группы и характера запоминаемого материала (вербальный/невербальный). Чтобы разделить эффекты, связанные с поддержанием внимания (мониторинг) и собственно обновлением РП, рассматривали точность и время ответов в условиях «0 шагов назад» и «2 шага назад» как самостоятельные показатели. Использовали задачи «N шагов назад» с вербальным и невербальным материалом из ранее разработанного нами набора задач на вербальную и невербальную РП, сходных по структуре, характеру требований и сложности.

**Цель** – анализ индивидуальных различий активации головного мозга при выполнении задачи «N шагов назад» (обновление материала в РП) у молодых и пожилых здоровых людей в связи с точностью и временем ответа в данной задаче.

## Материал и методы / Material and methods

### Участники исследования

Участниками исследования были пожилые (n=21) и молодые (n=17) условно здоровые добровольцы из академического сообщества г. Москвы, праворукие, с нормальной или скомпенсированной остротой зрения и нормальным слухом, а также родным русским языком. В рамках более крупного проекта участники проходили психофизиологическое исследование РП на МРТ и магнитоэнцефалографе (МЭГ; записи МЭГ в данной работе не рассматриваются). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом МНОИ МГУ им. М.В. Ломоносова. Все добровольцы дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения для всех участников являлись противопоказания к МРТ, диагностируемые заболевания центральной нервной системы (в том числе нейродегенеративные) или психические заболевания, а для пожилой группы дополнительно – инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, онкологические или аутоиммунные системные заболевания в анамнезе. Для пожилой группы также проводилась оценка состояния когнитивных функций по Монреальской когнитивной шкале (Montreal

Cognitive Assessment, MoCA) [49] и структурных изображений головного мозга по шкале Фазекаса. Из-за низкого балла по шкале MoCA (<23) были исключены данные 1 участника, по результатам описания структурных изображений (2 балла по шкале Фазекаса) – данные еще 2 человек. Также данные 1 молодого и 2 пожилых участников были исключены, поскольку они не прошли часть этапов исследования.

В финальную выборку вошли 16 пожилых и 16 молодых участников (табл. 1). Группы значительно не отличались по количеству лет образования ( $t(30)=0,65$ ;  $p=0,519$ ). Все участники исследования были праворукими (балл по Эдинбургскому опроснику для оценки ведущей руки [50] выше 40).

### Задача «N шагов назад»

Сравнение мозговых коррелятов вербальной и невербальной РП осложняется тем, что в нейрокognитивных исследованиях этих двух типов РП, как правило, используются задачи, различающиеся по структуре и сложности. В связи с этим мы разработали набор вербальных и невербальных задач, эквивалентных во всех отношениях, за исключением возможностей вербальной артикуляции материала. В данной работе применялись вербальные и невербальные варианты<sup>2</sup> задачи «N шагов назад» из этого набора. Стимулами в вербальном варианте задачи выступали заглавные согласные буквы русского алфавита, в невербальном – символы шрифта BACS2sans [51], специально созданного для исследований в области когнитивной психологии и нейронаук.

Задача включала два условия – основное «2 шага назад» и контрольное «0 шагов назад», которые чередовались друг с другом. В каждом усло-

вии на экране поочередно предъявлялись десять стимулов, каждый на 2,1 с (общая продолжительность блока 21 с). В контрольном условии первый стимул в ряду являлся целевым, и каждый из последующих девяти требовалось сопоставлять с ним. В основном условии требовалось начиная с третьей буквы/символа отвечать, совпадает ли текущий стимул с позапрошлым (ответ требовался для 8 стимулов в ряду). Ответ давался нажатием на одну из двух кнопок на пульте (обозначенных для участников как «Да» и «Нет»), требовалось отвечать как можно быстрее и точнее, фиксировались точность и время ответа. Основное и контрольное условия чередовались, их выполнение разделялось периодами отдыха по 10 с (на экране появлялась надпись «Отдых»), что соответствует блочному плану фМРТ-исследования.

Продолжительность выполнения каждой версии задачи «N шагов назад» (вербальной и невербальной) составляла около 8 мин (по 6 блоков основной и контрольной задач). По техническим причинам это время разбивалось на два подхода продолжительностью около 4 мин. Порядок выполнения вербальной и невербальной версий был сбалансирован между участниками.

Перед началом сканирования все участники получали подробные инструкции ко всем задачам и проходили тренировку на ноутбуке в обычном помещении.

### Параметры получения данных МРТ и оборудование

Сканирование проводилось в МНОИ МГУ им. М. В. Ломоносова на МР-томографе Siemens Magnetom Vida 3T с использованием стандартной 64-канальной головной катушки. Функциональные T2\*-взвешенные изображения были получены с помощью мультидиапазонной (multiband,

<sup>2</sup> <https://osf.io/54c6m>.

Таблица 1

#### Характеристики групп участников исследования

Table 1

#### Characteristics of the study participant groups

Параметр / Parameter	Молодые участники / Young participants (n=16)	Пожилые участники / Elderly participants (n=16)
Возраст (M±SD), лет / Age (M±SD), years	23,3±4,9	65,7±4,4
Пол (мужской/женский), n / Gender (male/female), n	3/13	3/13
Количество лет образования / Number of years of education	14,8±3,0	15,4±2,1
Ведущая рука [50], балл / Handedness [50], score	82,2±17,7	93,8±14,0
Монреальская когнитивная шкала, балл / Montreal Cognitive Assessment, score	–	26,5±1,5

МВ) эхопланарной импульсной последовательности со следующими параметрами: 60 срезов, МВ 4, двойное ускорение в рамках среза, TR/TE/FA – 1500 мс / 30 мс / 68°, изотропический воксел со стороной 2,5 мм. Для каждого подхода в задачах «N шагов назад» регистрировалось по 150 функциональных объемов. Для каждой из версий задачи (вербальной и невербальной) один подход сканировался с направлением фазового кодирования anterior-posterior (AP), а другой – с направлением posterior-anterior (PA).

Дополнительно для каждого участника были получены T1-взвешенные структурные изображения (MPRAGE, TR/TE/FA – 1840 мс / 2,36 мс / 9°, FoV 256×256 мм, 224 среза, изотропический воксел со стороной 0,9 мм) и изображения, которые затем использовались для расчета карт неоднородности магнитного поля и коррекции возникающих вследствие неоднородности артефактов на функциональных изображениях. Эти изображения были получены с помощью импульсной последовательности спин-эхо (TR/TE – 3460 мс / 30 мс) с тем же расположением срезов, что и у функциональных изображений, и также в двух вариантах с противоположными направлениями фазового кодирования (AP и PA).

Зрительные стимулы предъявлялись на MP-совместимом экране SensaVue с диагональю 32 дюйма (Invivo Corporation, США). Участники исследования лежали в томографе и смотрели на экран через систему зеркал, закрепленных на головной катушке. Угловые размеры изображения на экране составляли 10° по высоте и 17° по ширине. Регистрация и запись поведенческих данных осуществлялись с помощью MP-совместимой установки Lumina с кнопками модели LS-PAIR (Cedrus, США); использовался один из двух пультов (две кнопки). Системы предъявления стимулов и регистрации поведенческих данных были интегрированы друг с другом и с томографом. Предъявление стимулов и регистрация поведенческих данных (время и точность ответов) проводились с использованием программы PsychoPy [52], версия 2022.2.5.

### Обработка данных фМРТ

Предварительная обработка полученных изображений проводилась с применением пакетов FSL 6.0 [53] и SPM12<sup>3</sup>. В пакете FSL проводилось вычисление карт неоднородности магнитного поля. В пакете SPM12 выполнялись: ориентирование изображений параллельно плоскости, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры; поправка на неодновременность регистрации срезов

(slice-timing correction); коррекция метрических искажений с применением карт неоднородности магнитного поля и коррекция артефактов движения (realign and unwarp); пространственное совмещение (корегистрация) структурных изображений с функциональными; сегментация анатомических изображений на объемы серого, белого вещества и спинномозговой жидкости; пространственная нормализация к атласу Монреальского неврологического института (Montreal neurological institute, MNI); пространственное сглаживание функциональных изображений с использованием фильтра Гаусса (FWHM 6 мм). Индивидуальная характеристика движения головы участника (среднее смещение от объема к объему – framewise displacement) вычислялась отдельно для вербальных и невербальных задач в пакете Conn22a [54].

Далее для каждого участника с помощью SPM12 строилась и оценивалась общая линейная модель, в которую были включены условия «0 шагов назад», «2 шага назад» и шесть параметров движения головы участника. Для устранения трендов использовались фильтр верхних частот (порог 0,0076 Гц) и авторегрессионная модель AR(1). Для каждого участника оценивался контраст «2 шага назад» > «0 шагов назад» отдельно по вербальной и невербальной задачам. Изображения, представляющие эти контрасты, далее включались в групповую модель. Общегрупповая карта активации по данным всех участников оценивалась на уровне значимости  $p_{FWE} < 0,05$  для каждого воксела.

Для анализа данных по группе с помощью SPM12 построена двухфакторная модель с межгрупповым фактором «Возрастная группа» (молодые и пожилые) и внутригрупповым фактором «Тип материала» (вербальный и невербальный). Также в модель включены пять ковариат: точность в задаче «0 шагов назад», точность в задаче «2 шага назад», время реакции в задаче «0 шагов назад», время реакции в задаче «2 шага назад» и среднее смещение головы между последовательными функциональными объемами. Для минимизации артефактов с помощью маски из расчета исключались воксели, в которых по всей выборке была представлена только спинномозговая жидкость. Эффект каждой переменной оценивался на уровне значимости  $p < 0,005$  для каждого воксела с топологической поправкой на множественные сравнения  $FDR < 0,05$  на уровне кластера ( $p < 0,05$ ).

### Результаты / Results

Пожилые участники продемонстрировали значимо большее время ответа во всех условиях и меньшую по сравнению с молодыми точность в задаче «2 шага назад». Время ответа также было значимо большим в невербальных задачах по сравнению с вербальными во всей выборке.

<sup>3</sup> <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>.

В условии «2 шага назад» точность ответа по вербальному и невербальному материалу в целом в группе пожилых составила  $0,82 \pm 0,39$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), в группе молодых –  $0,91 \pm 0,29$ . Время ответа в группе пожилых составило  $1,042 \pm 0,349$  с, в группе молодых –  $0,848 \pm 0,289$  с. В контрольном условии («0 шагов назад») точность ответа в группе пожилых составила  $0,93 \pm 0,27$ , в группе молодых –  $0,94 \pm 0,23$ . Время ответа в группе пожилых составило  $0,774 \pm 0,285$  с, в группе молодых –  $0,624 \pm 0,190$  с.

Мы также оценили движение головы участников по показателю среднего смещения между последовательными объемами (framewise displacement, FD), поскольку движение головы оказывает существенное влияние на карты активации. В молодой группе средний показатель FD для вербальной задачи составил  $0,11$  мм (SD  $0,04$  мм), а в пожилой –  $0,18$  мм (SD  $0,05$  мм) ( $t(30)=4,46$ ;  $p=0,0001$ ). Для невербальной задачи в молодой группе FD в среднем составлял  $0,12$  мм (SD  $0,06$ ), в пожилой –  $0,18$  мм (SD  $0,04$ ) ( $t(30)=3,75$ ;  $p=0,0008$ ). Таким образом, хотя по абсолютному значению движение головы в обеих группах невелико (в среднем менее  $0,2$  мм при стороне воксела  $2,5$  мм), в пожилой группе оно значимо больше, в связи с чем показатель FD был включен в модель в качестве ковариаты.

Групповая карта активации головного мозга, вызванной увеличением загрузки РП («2 шага назад» против «0 шагов назад») у всех участников, представлена на рисунке 1 ( $p_{FWE} < 0,05$  для каждого воксела). На рисунке 2 приведены примеры индивидуальных изображений участников из молодой и пожилой групп ( $p < 0,005$  на уровне отдельных вокселей,  $p_{FDR} < 0,05$  на уровне кластеров).

Статистически значимых различий по активации между возрастными группами, между задачами с вербальными и невербальными стимулами, а также эффекта взаимодействия этих факторов обнаружено не было. Кроме того, не выявлено статистически значимых корреляций активации с показателями выполнения контрольной задачи (точностью и временем ответа в задаче «0 шагов назад»). Значимые кластеры активации, положительно коррелирующей со временем ответа в задаче «2 шага назад», представлены в таблице 2 и на рисунке 3. Значимые кластеры активации, отрицательно коррелирующей с точностью ответа в задаче «2 шага назад», приведены в таблице 2 и на рисунке 4. Все указанные различия оценивались со статистическим порогом  $p < 0,005$  на уровне отдельных вокселей и  $p_{FDR} < 0,05$  на уровне кластеров.

## Обсуждение / Discussion

Полученная в нашем исследовании групповая карта активации типична для задачи «N шагов назад» [55, 56] и отражает вовлечение всех основ-

ных компонентов фронтопариетальной сети, а также включает активацию в правом лобном полюсе и билатерально в лобной и теменной покрышках, островке, медиальной префронтальной коре, зрительной коре и мозжечке. Тот факт, что при использовании максимально сопоставимых вербальных и невербальных задач между ними не обнаружено значимых различий, свидетельствует в пользу общего механизма обновления материала в вербальной и невербальной РП. Аналогичный результат был получен нами ранее на другой выборке молодых здоровых добровольцев и томографе с индукцией магнитного поля  $1,5$  Тл [57].

Также примечательно, что, несмотря на значительную разницу в возрасте между двумя группами, не выявлено статистически значимых возрастных различий активации. Пожилых добровольцев, принимавших участие в нашем исследовании, можно отнести к группе здорового старения: критериями исключения в числе прочего являлись возраст-ассоциированные заболевания, существенно влияющие на общее состояние центральной нервной системы и механизмы нейрососудистой связи. Обнаруженные возрастные различия по поведенческим показателям (больше время реакции и меньшая точность в задаче

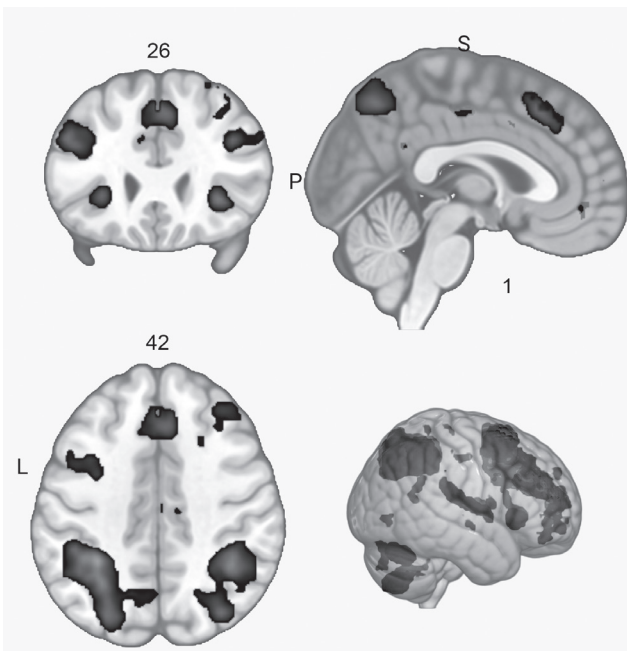


Рис. 1. Групповая карта активации головного мозга, вызванной увеличением загрузки рабочей памяти («2 шага назад» против «0 шагов назад») у всех участников ( $p_{FWE} < 0,05$  на уровне отдельных вокселей). Карта наложена на стандартное изображение головного мозга в пространстве MNI (визуализация MRICRoGL)

Fig. 1. Group map of brain activation elicited by increased working memory load (2-back vs. 0-back tasks) across all participants ( $p_{FWE} < 0,05$  at the voxel level). The map is superimposed on a standard MNI brain image (MRICRoGL visualization)

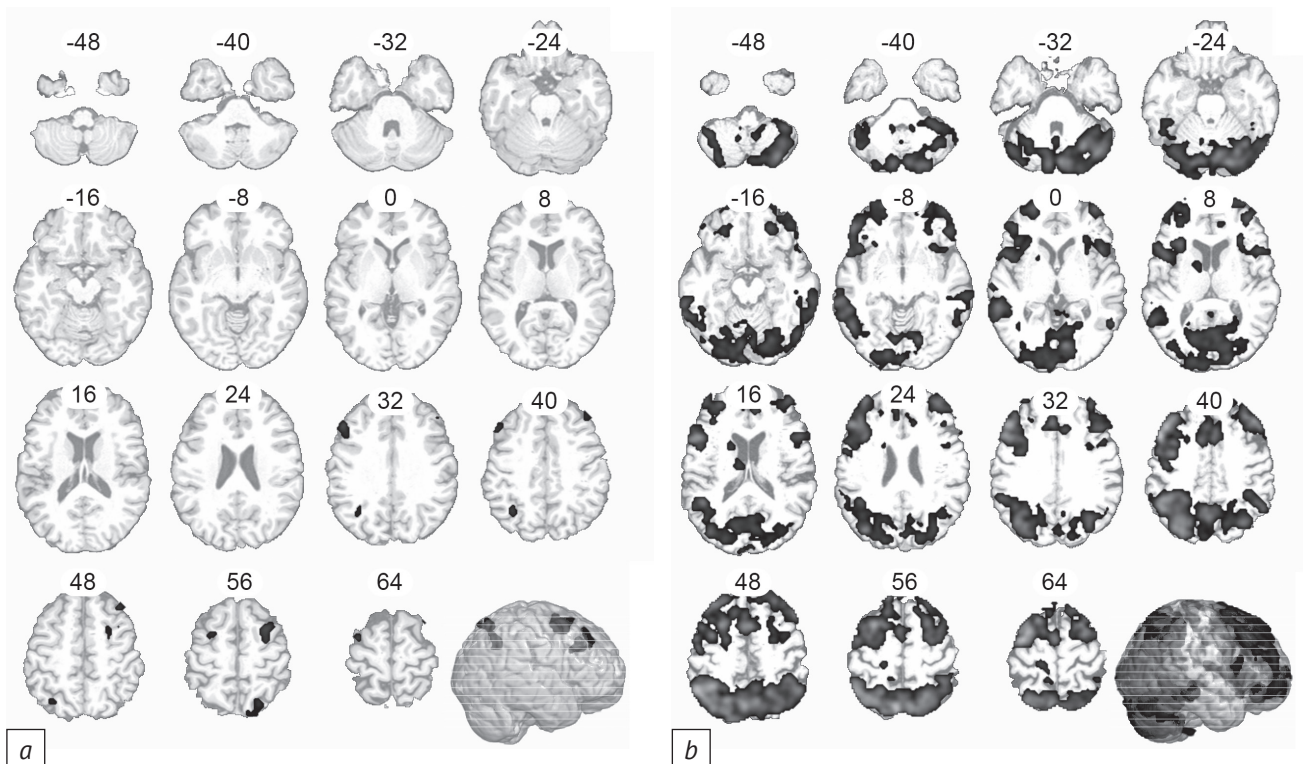


Рис. 2. Примеры индивидуальных карт активации молодых и пожилых здоровых добровольцев (объединение данных по задачам с вербальным и невербальным материалом). Статистические пороги:  $p < 0,005$  на уровне воксела,  $p_{FDR} < 0,05$  на уровне кластера. Карты наложены на индивидуальные анатомические изображения участников в пространстве MNI и представлены в неврологической ориентации:

*a* – участник 115, мужчина, 28 лет (в задаче «2 шага назад» средняя точность 0,94, среднее время ответа 0,80 с); *b* – участник 091, женщина, 60 лет (в задаче «2 шага назад» средняя точность 0,94, среднее время ответа 0,72 с)

Fig. 2. Examples of individual activation maps for young and elderly healthy volunteers (data aggregated across verbal and non-verbal tasks). Statistical thresholds:  $p < 0.005$  at the voxel level,  $p_{FDR} < 0.05$  at the cluster level. Maps are superimposed on individual anatomical images of the participants normalized to MNI space, neurological orientation:

*a* – Participant 115, male, 28 years old (in 2-back task, mean accuracy was 0.94, mean response time was 0.80 sec); *b* – Participant 091, female, 60 years old (in 2-back task, mean accuracy was 0.94, mean response time was 0.72 sec)

«2 шага назад» у пожилых людей) соответствуют данным, неоднократно описанным в литературе [58]. Мы также обнаружили, что пожилой группе было сложнее сохранять голову неподвижной при выполнении когнитивных задач. То, что при учете перечисленных параметров не отмечается возрастных различий активации, свидетельствует в пользу предположения, что здоровое старение не приводит к выраженному изменению мозговой организации фронтопариетальной сети, по крайней мере по данным активации в задаче «N шагов назад». В то же время наше исследование не обладало достаточной статистической мощностью для обнаружения относительно небольших эффектов.

Снижение точности выполнения задачи «2 шага назад» (при учете возрастной группы и типа запоминаемого материала) сопровождалось возрастанием активации в правой нижней лобной извилине и зрительной коре билатерально (затылочный полюс и латеральный затылочный комплекс). Увеличение времени ответа сочеталось

с возрастанием активации в областях, совпадающих с выделенными по групповым данным лобными компонентами фронтопариетальной сети правого полушария (верхняя лобная извилина, средняя лобная извилина, preSMA), а также в правом лобном полюсе. Таким образом, увеличение времени ответа сопровождалось ростом активации преимущественно внутри фронтопариетальной сети, тогда как снижение точности ответа – рекрутированием дополнительных ресурсов вне ее. Известно, что поражения правой нижней лобной извилины приводят к нарушениям отторгивания [59]; у здоровых людей она также активируется в соответствующих задачах [60–62]. Большая активация этой области в сочетании с большей активацией зрительной коры при более низкой точности выполнения задачи «2 шага назад» может объясняться попытками компенсации и преодоления интерференции за счет актуализации зрительных репрезентаций последовательно предъявленных стимулов. В целом полученные нами результаты

**Кластеры активации, значимо коррелирующей с точностью и временем ответа в задаче «2 шага назад» по данным группового анализа**

Table 2

**Clusters of activation significantly correlating with accuracy and response time in 2-back task as revealed by group analysis**

Ковариата / Covariate	№ кластера / Cluster No.	Объем кластера, мм <sup>3</sup> / Cluster volume, mm <sup>3</sup>	Центр масс (координаты MNI) / Center of mass (MNI coordinates)			Основная анатомическая локализация по атласу Harvard-Oxford / Main anatomical labels according to the Harvard-Oxford atlas
			x	y	z	
Точность ответа «2 шага назад», отрицательная корреляция / Accuracy of 2-back response, negative correlation	1	9728	-33	-86	5	- Затылочный полюс, L / Occipital pole, L - Латеральный затылочный комплекс, L / Lateral occipital complex, L - Затылочная часть веретеновидной извилины, L / Occipital fusiform gyrus, L - Височно-затылочная часть нижней височной извилины, L / Inferior temporal gyrus, temporooccipital part, L
	2	6768	32	-86	7	- Затылочный полюс, R / Occipital pole, R - Латеральный затылочный комплекс, R / Lateral occipital complex, R - Затылочная часть веретеновидной извилины, R / Occipital fusiform gyrus, R
	3	2656	42	25	-9	- Орбитофронтальная кора, R / Frontal orbital cortex, R - Нижняя лобная извилина, треугольная часть, R / Inferior frontal gyrus, pars triangularis, R - Лобная покрышка, R / Frontal operculum cortex, R
Время ответа «2 шага назад», положительная корреляция / 2-back response time, positive correlation	1	5072	16	19	53	- Верхняя лобная извилина, LR / Superior frontal gyrus, LR - Средняя лобная извилина, R / Middle frontal gyrus, R - Околополая извилина, LR / Paracingulate gyrus, LR
	2	3856	40	47	19	- Лобный полюс, R / Frontal pole, R - Средняя лобная извилина, R / Middle frontal gyrus, R

свидетельствуют в пользу гипотезы эффективной мозговой организации, поскольку улучшение выполнения задачи (повышение точности, снижение времени ответа) связано со снижением интенсивности активации и уменьшением объема надпорогово активированных зон.

Приведенные в качестве примера карты активации отдельных участников (см. рис. 2) в полной мере иллюстрируют индивидуальную вариативность мозговой организации РП. Оба участника выполняли задачу достаточно быстро и точно (быстрее и точнее средних значений в соответствующей возрастной группе), однако активация их головного мозга различалась. Первый пример (см.

рис. 2, а) в целом соответствует паттерну полученных нами групповых результатов: объем статистически значимой активации в целом небольшой, отсутствует надпороговая активация в затылочной коре, правой нижней лобной извилине и в области preSMA кпереди от дополнительной моторной коры. Другой пример (см. рис. 2, б) демонстрирует обратную картину, но оба они соответствуют высокому уровню функционирования РП и нет оснований считать, что один из них ближе к нормативной картине, чем другой.

Эти два примера подтверждают, что даже при наличии данных о статистической связи между поведенческими показателями и характери-

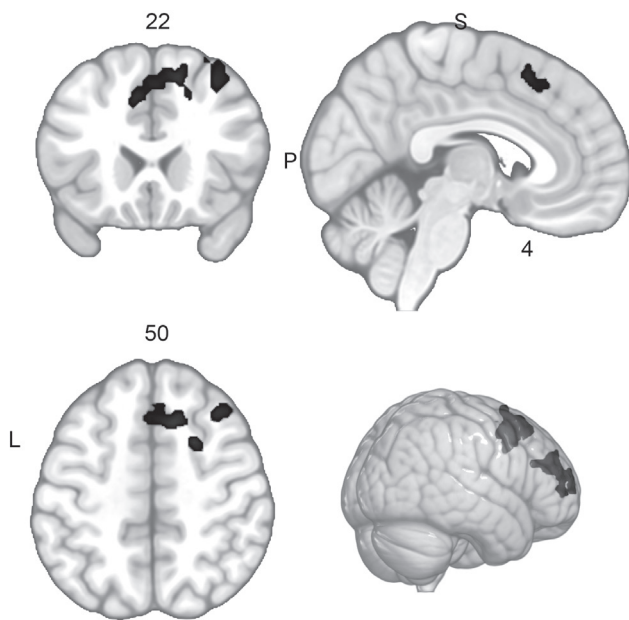


Рис. 3. Значимые кластеры активации, положительно коррелирующей со временем ответа в задаче «2 шага назад» ( $p < 0,005$  на уровне воксела,  $p_{FDR} < 0,05$  на уровне кластера). Карта наложена на стандартное изображение головного мозга в пространстве MNI (визуализация MRICRoGL)

Fig. 3. Significant clusters of activation positively correlating with response time in 2-back task ( $p < 0.005$  at the voxel level,  $p_{FDR} < 0.05$  at the cluster level). The map is superimposed on a standard MNI brain image (MRICRoGL visualization)

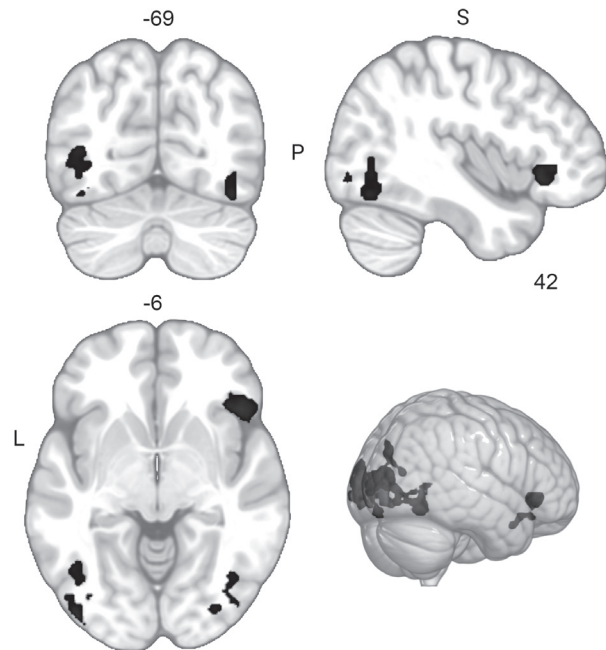


Рис. 4. Значимые кластеры активации, отрицательно коррелирующей с точностью ответа в задаче «2 шага назад» ( $p < 0,005$  на уровне воксела,  $p_{FDR} < 0,05$  на уровне кластера). Карта наложена на стандартное изображение головного мозга в пространстве MNI (визуализация MRICRoGL)

Fig. 4. Significant clusters of activation negatively correlating with response accuracy in 2-back task ( $p < 0.005$  at the voxel level,  $p_{FDR} < 0.05$  at the cluster level). The map is superimposed on a standard MNI brain image (MRICRoGL visualization)

ками мозговой активации индивидуальные карты трудно интерпретировать сами по себе, поскольку показатели точности и времени выполнения задачи определяют лишь небольшую долю дисперсии данных об активации мозга. Однако может оказаться перспективной оценка индивидуальных паттернов в динамике, в особенности если удастся показать, что интраиндивидуальная вариативность имеет те же закономерности, что и интериндивидуальная. Иными словами, в лонгитюдном исследовании мы ожидаем увидеть те же изменения, что и в уже полученных групповых данных: у одних и тех же людей наступающее со временем улучшение или ухудшение обновления РП будет сопровождаться соответственно ослаблением или усилением активации в правом лобном полюсе, правой нижней лобной извилине, preSMA и зрительной коре.

### Заключение / Conclusion

В работе продемонстрировано, что фундаментальные фМРТ-исследования даже на небольших выборках в перспективе могут оказаться информативными для качественного и количественного

анализа индивидуальных данных и их соотнесения с более или менее оптимальным состоянием психических функций. Самая простая логика анализа данных, которая позволяет это осуществить, – рассмотрение индивидуальных различий в картах активации или функциональной связности, коррелирующих с поведенческими показателями выполнения задач.

На примере мозгового картирования РП с использованием задачи «N шагов назад» у молодых и пожилых здоровых добровольцев мы обнаружили, что вне зависимости от возраста снижение точности выполнения задачи коррелирует с возрастанием активации в лобных отделах правого полушария, а увеличение времени решения – с вовлечением дополнительных затылочных и нижнелобных зон коры, что согласуется с гипотезой эффективной мозговой организации. В случае если аналогичные закономерности будут прослеживаться и в лонгитюдных исследованиях, подобный подход может открыть путь к интерпретации индивидуальных паттернов активации фронтопариетальной сети в динамике, например в ходе реабилитации или когнитивного тренинга.

## Литература [References]

- Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Functional magnetic resonance imaging. 2<sup>nd</sup> ed. Sinauer Associates Inc.; 2008: 510 pp.
- Кремнева Е.И., Змейкина Э.А., Морозова С.Н. и др. Функциональная МРТ в неврологии. М.: Научный центр неврологии; 2016: 90 с.  
[Kremneva EI, Zmeykina EA, Morozova SN, et al. Functional MRI in neurology. Moscow: Scientific Center of Neurology; 2016: 90 pp (in Russ).]
- Drew PJ. Vascular and neural basis of the BOLD signal. *Curr Opin Neurobiol.* 2019; 58: 61–9.  
<http://doi.org/10.1016/j.conb.2019.06.004>.
- Matthews PM. An introduction to functional magnetic resonance imaging of the brain. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM (Eds). *Functional magnetic resonance imaging: an introduction to methods.* Oxford University Press; 2001: 4–34.
- Scott TL, Gallee J, Fedorenko E. A new fun and robust version of an fMRI localizer for the frontotemporal language system. *Cogn Neurosci.* 2017; 8(3): 167–76.  
<http://doi.org/10.1080/17588928.2016.1201466>.
- Thompson PM, Jahanshad N, Ching CRK, et al. ENIGMA and global neuroscience: a decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl Psychiatry.* 2020; 10(1): 100.  
<http://doi.org/10.1038/s41398-020-0705-1>.
- Elam JS, Glasser MF, Harms MP, et al. The Human Connectome Project: a retrospective. *Neuroimage.* 2021; 244: 118543.  
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118543>.
- Canario E, Chen D, Biswal B. A review of resting-state fMRI and its use to examine psychiatric disorders. *Psychoradiology.* 2021; 1(1): 42–53. <http://doi.org/10.1093/psyrad/kkab003>.
- Sander CY, Ionescu TM, Mehta MA, et al. Pharmacological MRI: utility in understanding drug mechanisms in psychiatric disorders. *J Magn Reson Imaging.* 2025; 63(2): 346–63.  
<http://doi.org/10.1002/jmri.70160>.
- Song SE, Krishnamurthy LC, Rodriguez AD, et al. Methodologies for task-fMRI based prognostic biomarkers in response to aphasia treatment. *Behav Brain Res.* 2023; 452: 114575.  
<http://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114575>.
- Dreyer FR, Doppelbauer L, Buscher V, et al. Increased recruitment of domain-general neural networks in language processing following intensive language-action therapy: fMRI evidence from people with chronic aphasia. *Am J Speech Lang Pathol.* 2021; 30(15): 455–65.  
[http://doi.org/10.1044/2020\\_AJSLP-19-00150](http://doi.org/10.1044/2020_AJSLP-19-00150).
- Терновой С.К., Синицын В.Е., Морозов С.П. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в нейрохирургии опухолей головного мозга. *Медицинская визуализация.* 2002; 2: 5–10.  
[Ternovoy SK, Sinitsyn VE, Morozov SP. Use of functional magnetic resonance imaging in brain tumor neurosurgery. *Medical Visualization.* 2002; 2: 5–10 (in Russ).]
- Власова Р.М., Печенкова Е.В., Синицын В.Е., Степанян М.А. Сочетание функциональной магнитно-резонансной томографии и нейропсихологического обследования при предоперационной диагностике в нейрохирургии опухолей головного мозга. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2010; 6: 38–43.  
[Vlasova RM, Pechenkova EV, Sinitsyn VE, Stepanyan MA. Conjoint use of functional magnetic resonance imaging and neuropsychological assessment in neurosurgery of brain tumors: presurgical diagnostics. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2010; 6: 38–43 (in Russ).]
- Lakhani DA, Sabsevitz DS, Chaichana KL, et al. Current state of functional MRI in the presurgical planning of brain tumors. *Radiol Imaging Cancer.* 2023; 5(6): e230078.  
<http://doi.org/10.1148/rycan.230078>.
- Buck S, Sidhu MK. A guide to designing a memory fMRI paradigm for pre-surgical evaluation in temporal lobe epilepsy. *Front Neurol.* 2019; 10: 1354.  
<http://doi.org/10.3389/fneur.2019.01354>.
- Добрушина О.Р., Сидякина И.В., Лядов К.В. и др. Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция в реабилитации травматического повреждения лобных долей головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014; 8(3): 49–56.  
[Dobrushina OR, Sidyakina IV, Lyadov KV, et al. Navigational transcranial magnetic stimulation in rehabilitation of traumatic injury to brain frontal lobes. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2014; 8(3): 49–56 (in Russ).]
- Назарова М.А., Новиков П.А., Никулин В.В., Иванова Г.Е. Диагностические возможности транскраниальной магнитной стимуляции для прогнозирования двигательного восстановления после инсульта. *Нервно-мышечные болезни.* 2020; 10(1): 64–74.  
<http://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-1-64-74>.  
[Nazarova MA, Novikov PA, Nikulin VV, Ivanova GE. Diagnostic capabilities of transcranial magnetic stimulation to predict motor recovery after stroke. *Neuromuscular Diseases.* 2020; 10(1): 64–74 (in Russ).  
<http://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-1-64-74>.]
- Bouton CE, Shaikhouni A, Annetta NV, et al. Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia. *Nature.* 2016; 533(7602): 247–50.  
<http://doi.org/10.1038/nature17435>.
- Manero A, Rivera V, Fu Q, et al. Emerging medical technologies and their use in bionic repair and human augmentation. *Bioengineering.* 2024; 11(7): 695.  
<http://doi.org/10.3390/bioengineering11070695>.
- Lipkin B, Tuckute G, Affourtit J, et al. Probabilistic atlas for the language network based on precision fMRI data from >800 individuals. *Sci Data.* 2022; 9(1): 529.  
<http://doi.org/10.1038/s41597-022-01645-3>.
- Shashidhara S, Spronkers FS, Erez Y. Individual-subject functional localization increases univariate activation but not multivariate pattern discriminability in the “multiple-demand” frontoparietal network. *J Cogn Neurosci.* 2020; 32(7): 1348–68.  
[http://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01554](http://doi.org/10.1162/jocn_a_01554).
- Duffau H. A two-level model of interindividual anatomofunctional variability of the brain and its implications for neurosurgery. *Cortex.* 2017; 86: 303–13.  
<http://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.12.009>.
- Ward PGD, Orchard ER, Oldham S, et al. Individual differences in haemoglobin concentration influence bold fMRI functional connectivity and its correlation with cognition. *Neuroimage.* 2020; 221: 117196.  
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117196>.
- Weiss-Croft LJ, Baldeweg T. Maturation of language networks in children: a systematic review of 22 years of functional MRI. *Neuroimage.* 2015; 123: 269–81.  
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.046>.

25. Nenert R, Allendorfer JB, Martin AM, et al. Age-related language lateralization assessed by fMRI: the effects of sex and handedness. *Brain Res.* 2017; 1674: 20–35. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.08.021>.
26. Dubois J, Adolphs R. Building a science of individual differences from fMRI. *Trends Cogn Sci.* 2016; 20(6): 425–43. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2016.03.014>.
27. Nosari G, Delvecchio G, Diwadkar VA, Brambilla P. Brain imaging in psychiatry. In: Tasman A, Riba MB, Alarcón RD, et al. (Eds). *Tasman's psychiatry*. Springer International Publishing AG; 2024: 1–32. [http://doi.org/10.1007/978-3-030-42825-9\\_115-1](http://doi.org/10.1007/978-3-030-42825-9_115-1).
28. Zhou X, Kedia S, Meng R, Gerstein M. Deep learning analysis of fMRI data for predicting Alzheimer's disease: a focus on convolutional neural networks and model interpretability. *PLoS One.* 2024; 19(12): e0312848. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0312848>.
29. Lencz T, Moyett A, Argyelan M, et al. Frontal lobe fALFF measured from resting-state fMRI as a prognostic biomarker in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2022; 47(13): 2245–51. <http://doi.org/10.1038/s41386-022-01470-7>.
30. Pilmeyer J, Huijbers W, Lamerichs R, et al. Functional MRI in major depressive disorder: a review of findings, limitations, and future prospects. *J Neuroimaging.* 2022; 32(4): 582–95. <http://doi.org/10.1111/jon.13011>.
31. Camino-Pontes B, Gonzalez-Lopez F, Santamaria-Gomez G, et al. One-year prediction of cognitive decline following cognitive-stimulation from real-world data. *J Neuropsychol.* 2023; 17(2): 302–18. <http://doi.org/10.1111/jnp.12307>.
32. Chai WJ, Abd Hamid AI, Abdullah JM. Working memory from the psychological and neurosciences perspectives: a review. *Front Psychol.* 2018; 9: 401. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00401>.
33. Harding IH, Yucel M, Harrison BJ, et al. Effective connectivity within the frontoparietal control network differentiates cognitive control and working memory. *Neuroimage.* 2015; 106: 144–53. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.039>.
34. Marek S, Dosenbach NUF. The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018; 20(2): 133–40. <http://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.2/smarek>.
35. Бакулин И.С., Забирова А.Х., Копнин П.Н. и др. Активация коры головного мозга при выполнении задачи Стернберга на вербальную рабочую память. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2020; 1: 42–50. <http://doi.org/10.24075/brsmu.2020.013>. [Bakulin IS, Zabirowa AKH, Kopnin PN, et al. Cerebral cortex activation during the Sternberg verbal working memory task. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2020; 1: 42–50 (in Russ). <http://doi.org/10.24075/brsmu.2020.013>.]
36. Miri Ashtiani SN, Daliri MR. Identification of cognitive load-dependent activation patterns using working memory task-based fMRI at various levels of difficulty. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 16476. <http://doi.org/10.1038/s41598-023-43837-w>.
37. Blokland GA, McMahon KL, Thompson PM, Martin NG, de Zubicaray GI, Wright M, et al. Heritability of working memory brain activation. *J Neurosci.* 2011; 31(30): 10882–90. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5334-10.2011>.
38. Etzel JA, Courtney Y, Carey CE, et al. Pattern similarity analyses of frontoparietal task coding: individual variation and genetic influences. *Cereb Cortex.* 2020; 30(5): 3167–83. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhz301>.
39. Egli T, Coynel D, Spalek K, et al. Identification of two distinct working memory-related brain networks in healthy young adults. *eNeuro.* 2018; 5(1): ENEURO.0222-17.2018. <http://doi.org/10.1523/ENEURO.0222-17.2018>.
40. Kirchner WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol.* 1958; 55(4): 352–8. <http://doi.org/10.1037/h0043688>.
41. Печенкова Е.В., Королькова О.А., Паникратова Я.Р. и др. Сравнительный анализ методик изучения рабочей памяти в фМРТ- и МЭГ-исследованиях. *Экспериментальная психология.* 2025; 18(1): 181–99. <http://doi.org/10.17759/exppsy.2025180112>. [Pechenkova EV, Korolkova OA, Panikratova YR, et al. Comparative analysis of working memory tasks in fMRI and MEG studies. *Experimental Psychology (Russia).* 2025; 18(1): 181–99 (in Russ). <http://doi.org/10.17759/exppsy.2025180112>.]
42. Li G, Chen Y, Le TM, et al. Neural correlates of individual variation in two-back working memory and the relationship with fluid intelligence. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 9980. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-89433-8>.
43. Haier RJ, Siegel BV, Nuechterlein KH, et al. Cortical glucose metabolic rate correlates of abstract reasoning and attention studied with positron emission tomography. *Intelligence.* 1988; 12(2): 199–217. [http://doi.org/10.1016/0160-2896\(88\)90016-5](http://doi.org/10.1016/0160-2896(88)90016-5).
44. Dunst B, Benedek M, Jauk E, et al. Neural efficiency as a function of task demands. *Intelligence.* 2014; 42(100): 22–30. <http://doi.org/10.1016/j.intell.2013.09.005>.
45. Burzynska AZ, Garrett DD, Preuschhof C, et al. A scaffold for efficiency in the human brain. *J Neurosci.* 2013; 33(43): 17150–9. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1426-13.2013>.
46. Wu S, Wang H, Chen C, et al. Task performance modulates functional connectivity involving the dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia. *Front Psychol.* 2017; 8: 56. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00056>.
47. Yang H, Zhang J, Jin Z, et al. Using modular connectome-based predictive modeling to reveal brain-behavior relationships of individual differences in working memory. *Brain Struct Funct.* 2023; 228(6): 1479–92. <http://doi.org/10.1007/s00429-023-02666-3>.
48. Nichols TT, Gates KM, Molenaar PC, Wilson SJ. Greater BOLD activity but more efficient connectivity is associated with better cognitive performance within a sample of nicotine-deprived smokers. *Addict Biol.* 2014; 19(5): 931–40. <http://doi.org/10.1111/adb.12060>.
49. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(4): 695–99. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
50. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971; 9(1): 97–113. [http://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](http://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4).
51. Vidal C, Content A, Chetail F. BACS: The Brussels Artificial Character Sets for studies in cognitive psychology and neuroscience. *Behav Res Methods.* 2017; 49(6): 2093–112. <http://doi.org/10.3758/s13428-016-0844-8>.
52. Peirce J, Gray JR, Simpson S, et al. PsychoPy2: experiments in behavior made easy. *Behav Res Methods.* 2019; 51(1): 195–203. <http://doi.org/10.3758/s13428-018-01193-y>.
53. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and

- implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004; 23(Suppl 1): S208–19. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>.
54. Nieto-Castanon A, Whitfield-Gabrieli S. CONN functional connectivity toolbox: RRID SCR\_009550 release 22. Boston: Hilbert Press; 2022. <http://doi.org/10.56441/hilbertpress.2246.5840>.
55. Huang S, Chen C, Mo Y, et al. Exploring the n-back task: insights, applications, and future directions. *Front Hum Neurosci*. 2025; 19: 1721330. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2025.1721330>.
56. Hidalgo-Lopez E, Noachtar I, Pletzer BA. N-back task revisited: comparing the neural correlates of updating and interference control. *Imaging Neurosci*. 2025; 3: IMAG.a.1025. <http://doi.org/10.1162/IMAG.a.1025>.
57. Печенкова Е.В., Королькова О.А., Паникратова Я.Р. и др. Разработка эквивалентных задач для исследования мозговых механизмов вербальной и невербальной рабочей памяти. В кн.: Ермакова И.В., Чернова М.Б. (ред.) Физиология развития ребенка. Всероссийская конференция с международным участием, приуроченная к 80-летию Института развития, здоровья и адаптации ребенка (Институт возрастной физиологии РАО). М.: ФГБНУ «Институт развития, здоровья и адаптации ребенка»; 2024: 240–5. [Pechenkova EV, Korolkova OA, Panikratova YaR, et al. Equivalent tasks loading verbal and non-verbal working memory for neuroimaging research. In: Ermakova IV, Chernova MB (Eds). *Physiology of Child Development. All-Russian Conference with International Participation Dedicated to the 80<sup>th</sup> Anniversary of the Institute of Child Development, Health, and Adaptation* (Institute of Developmental Physiology, Russian Academy of Education). Moscow: Institute of Child Development, Health and Adaptation; 2024: 240–5 (in Russ.)]
58. Naveh-Benjamin M, Cowan N. The roles of attention, executive function and knowledge in cognitive ageing of working memory. *Nature Rev Psychol*. 2023; 2(3): 151–65. <http://doi.org/10.1038/s44159-023-00149-0>.
59. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, et al. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci*. 2003; 6(2): 115–6. <http://doi.org/10.1038/nn1003>.
60. Nee DE, Wager TD, Jonides J. Interference resolution: insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2007; 7(1): 1–17. <http://doi.org/10.3758/cabn.7.1.1>.
61. Criaud M, Boulinguez P. Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37(1): 11–23. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.003>.
62. Huang Y, Su L, Ma Q. The Stroop effect: an activation likelihood estimation meta-analysis in healthy young adults. *Neurosci Lett*. 2020; 716: 134683. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134683>.



# Комплексная мультимодальная лучевая диагностика нейрофиброматозов

Малов А.А.<sup>1,2,3</sup>, Макарова А.С.<sup>1</sup>, Портнова Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», ул. Оренбургский тракт, 140, Казань, 420011, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 123001, Российская Федерация

**Малов Алексей Анатольевич**, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 2 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», преподаватель кафедры радиологии, радиотерапии, радиационной гигиены и радиационной безопасности им. академиков А.С. Павлова и Ф.Г. Кроткова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-3261-9986>

**Макарова Алина Сергеевна**, ординатор ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0006-7183-2500>

**Портнова Екатерина Александровна**, ординатор ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0002-8504-5760>

## Резюме

**Цель:** анализ возможностей и изучение информативности компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в визуализации клинических проявлений нейрофиброматоза.

**Материал и методы.** На основе ретроспективного анализа историй болезней сформирована группа пациентов с нейрофиброматозами 1-го и 2-го типов, наблюдающихся в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан». Обследовано 35 детей с подтвержденным или клинически предполагаемым заболеванием группы фактоматозов. Пациенты соответствовали следующим критериям включения: возраст от 0 до 18 лет включительно, мультисистемные проявления по данным КТ и МРТ, характерные визуальные изменения.

**Результаты.** При исследовании головного и спинного мозга определены фокальные зоны повышенной интенсивности сигнала (77,14%), глиомы зрительных нервов с распространением на хиазму (25,00%), периферические нейрофибромы (34,29%). Поражения органов грудной клетки включали: плексиформные нейрофибромы паравазально в области средостения и паравертебрально (5,71%), периферические нейрофибромы (2,86%). Исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявило: периферические нейрофибромы (2,86%), многоузловое объемное образование (2,86%). При исследовании нижних конечностей обнаружены следующие патологии: плексиформные нейрофибромы с поражением мягких тканей конечности (5,71%), фиброзные дисплазии (5,71%). МРТ продемонстрировала более высокую чувствительность в оценке поражения центральной нервной системы ввиду высокой тканевой контрастности, позволяющей детально оценить размер, локализацию и характер роста опухолей нервной ткани, а также ее взаимоотношения с окружающими нервными структурами. КТ предпочтительна для оценки висцеральных структур брюшной полости и забрюшинного пространства, выявления поражения костей, органов грудной клетки, опосредованных нейрофиброматозом.

**Заключение.** Мультимодальный подход, интегрирующий применение КТ и МРТ, обеспечивает комплексное визуальное представление о проявлениях нейрофиброматоза.

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз; компьютерная томография; магнитно-резонансная томография.

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

**Для цитирования:** Малов А.А., Макарова А.С., Портнова Е.А. Комплексная мультимодальная лучевая диагностика нейрофиброматозов. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2025; 106(6): 207–217. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-207-217>

**Для корреспонденции:** Портнова Екатерина Александровна, e-mail: [katya.portnova1999@list.ru](mailto:katya.portnova1999@list.ru)

Статья поступила 18.12.2025

После доработки 28.12.2025

Принята к печати 29.12.2025

# Comprehensive Multi-Modal Radiological Diagnostics of Neurofibromatosis

Aleksei A. Malov<sup>1,2,3</sup>, Alina S. Makarova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Portnova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University,  
ul. Butlerova, 49, Kazan, 420012, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's Republican Clinical Hospital,  
ul. Orenburgsky trakt, 140, Kazan, 420011, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,  
ul. Barrikadnaya, 2/1, str. 1, Moscow, 123001, Russian Federation

**Aleksei A. Malov**, Assistant Professor, Chair of Oncology with a Course in Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Kazan State Medical University; Radiologist, Department of Radiology Diagnostics No. 2, Children's Republican Clinical Hospital; Lecturer, Chair of Radiology, Radiotherapy, Radiation Hygiene and Radiation Safety, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; <https://orcid.org/0000-0003-3261-9986>

**Alina S. Makarova**, Resident, Kazan State Medical University; <https://orcid.org/0009-0006-7183-2500>

**Ekaterina A. Portnova**, Resident, Kazan State Medical University; <https://orcid.org/0009-0002-8504-5760>

## Abstract

**Objective:** to analyze the possibilities and study the informative value of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in visualizing the clinical manifestations of neurofibromatosis.

**Material and methods.** Based on retrospective analysis of the medical records, a group of types 1 and 2 neurofibromatose patients observed at the Children's Republican Clinical Hospital was formed. In total, 35 children with a confirmed or clinically suspected disease of phacomatoses group were examined. The patients met the following inclusion criteria: age from 0 to 18 years inclusive, CT and MRI multi-system manifestations, characteristic visual changes.

**Results.** Brain and spinal cord study revealed focal areas of signal intensity (77.14%), optic nerve gliomas with a spread to chiasm (25.00%), peripheral neurofibromas (34.29%). Chest lesions included plexiform neurofibromas paravascularly in the mediastinum and paravertebrally (5.71%), peripheral neurofibromas (2.86%). Examination of the abdominal cavity and retroperitoneal space showed peripheral neurofibromas (2.86%), and multi-node volumetric masses (2.86%). In the lower limbs, the following lesions were found: plexiform neurofibromas with limb soft tissue lesions (5.71%), fibrous dysplasia (5.71%). MRI showed a higher sensitivity in assessing central nervous system damage due to the high tissue contrast, which makes it possible to assess in detail the size, localization and growth pattern of the nervous tissue tumors, as well as their relation to the surrounding nervous structures. CT is preferable for evaluating visceral structures of the abdominal cavity and retroperitoneal space, detecting bone and thoracic lesions mediated by neurofibromatosis.

**Conclusion.** A multi-modal approach integrating the use of CT and MRI provides a comprehensive visual representation of neurofibromatosis manifestations.

**Keywords:** neurofibromatosis; computed tomography; magnetic resonance imaging.

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

**For citation:** Malov AA, Makarova AS, Portnova EA. Comprehensive multi-modal radiological diagnostics of neurofibromatosis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2025; 106(6): 207–217 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-207-217>

**For corresponding:** Ekaterina A. Portnova, e-mail: [katya.portnova1999@list.ru](mailto:katya.portnova1999@list.ru)

Received December 18, 2025

Revised December 28, 2025

Accepted December 29, 2025

## Введение / Introduction

Факоматозы – это гетерогенная группа генетически детерминированных нейрокожных заболеваний, характеризующихся поражением производных эктодермы: кожи и ее дериватов, нервной системы, сетчатки, висцеральных органов. К ним относят более 30 заболеваний, наиболее извест-

ные из которых – нейрофиброматоз, туберозный склероз, энцефалотригеминальный ангиоматоз Штурге–Вебера, ретиноцеребеллярный ангиоматоз Гиппеля–Линдау [1].

Нейрофиброматозы представляют группу наследственных моногенных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования и полной

пенетрантностью. Опухоли, возникающие в тканях нейроэктодермального происхождения, являются общим клиническим проявлением этой группы. Нейрофиброматозы объединяют три нозологии: нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1), нейрофиброматоз 2-го типа (НФ2) и шванноматоз. Хотя фенотипы пациентов частично пересекаются, заболевания отличаются по спектру клинических манифестаций, возрасту проявления, степени тяжести и прогнозу качества жизни. В литературе НФ1 был впервые описан в 1882 г. учеником Р. Вирхова – Ф. фон Реклингхаузенем [2], а НФ2 – шотландским хирургом Дж.Х. Уишартом в 1822 г. после вскрытия тела молодого мужчины с множественными опухолями головного мозга, исходящими из черепа [3]. В 1916 г. Х. Кушинг объединил эти заболевания под общим названием «болезнь Реклингхаузена», но после молекулярно-генетических исследований в 1985 и 1987 гг. были обнаружены принципиальные отличия в патогенезе НФ1 и НФ2.

По современным представлениям НФ1 является заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью (100%). Риск передачи НФ1 от родителей к ребенку составляет 50% в случае, если один из родителей болен, и 75% при наличии заболевания у обоих родителей при каждой беременности. В 30–50% случаев патология возникает как результат спонтанной мутации (*de novo*). Согласно многим эпидемиологическим исследованиям распространенность НФ1 составляет 1 случай на 4 тыс. населения, а частота проявления при рождении – 1 случай на 2 тыс. [4].

В России статистические исследования НФ1 требуют систематизации. Исходя из данных о рождаемости, каждый год на свет появляется около 530 детей с НФ1 – болезнью Реклингхаузена.

НФ1 характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, прогрессирующим течением, полиорганностью поражений и высокой частотой осложнений, нередко являющихся жизнеугрожающими и приводящих к летальному исходу [5]. Симптомокомплекс включает множество проявлений, которые можно разделить по группам: кожные (чаще гиперпигментированные макулы цвета «кофе с молоком»), опухолевые (опухоли оболочек периферических нервов и др.), неврологические и когнитивные (эпилепсия, задержка в развитии и др.), офтальмологические (нарушения зрения, узелки Лиша и др.), ортопедические (дисплазии костей, прогрессирующий сколиоз и др.), эндокринные (задержка или преждевременное половое созревание) [6].

НФ2 – это аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется развитием множественных доброкачественных опухолей, поражающих центральную и периферическую нервную

систему [7]. Данная редкая генетическая патология встречается независимо от расы или пола [8], на ее долю приходится 3% всех случаев нейрофиброматоза, частота встречаемости составляет примерно 1 случай на 25–40 тыс. человек [9]. Около половины пациентов наследуют мутацию от большого родителя, а другие ее приобретают [10].

Заболевание опасно инвалидизацией в силу роста опухолевых образований вплоть до летального исхода. У пациентов с НФ2 первые признаки, связанные с опухолями, обычно проявляются в возрасте от 15 до 20 лет [4]. Фактическая выживаемость после постановки диагноза составляет около 15 лет, а средний возраст смерти – от 36 до 39 лет, при этом 10-летняя выживаемость – 67% [10].

Клинические проявления НФ2 разнообразны: от бессимптомных до опасных для жизни проявлений, в зависимости от пораженных нервов. Вестибулярная шваннома может проявляться потерей слуха, нарушением равновесия и шумом в ушах, ее рост может сопровождаться компрессией прилежащего лицевого нерва. В запущенных случаях возникают опасные для жизни внутричерепные нарушения (например, гидроцефалия) вследствие сдавления ствола мозга или мозжечка. Две трети пациентов с НФ2 страдают опухолями спинного мозга, преимущественно шванномами, вызывающими изнуряющую боль, мышечную слабость или парестезии. Примерно у 50% пациентов с НФ2 встречаются менингиомы, сопровождающиеся параличами. В 80% случаев наблюдаются офтальмологические симптомы, также характерны кожные проявления, хотя и менее выраженные, чем при НФ1.

В 1991 г. Национальный институт здоровья США скорректировал диагностические критерии для НФ2. Он может быть диагностирован при наличии одного из следующих факторов:

- двусторонние опухоли VIII пары черепных нервов, видимые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием;
- наличие заболевания у родственников первой степени родства и односторонняя опухоль VIII пары черепных нервов или любой признак из перечисленных: нейрофиброма, менингиома, глиома, шваннома, задняя капсулярная катаракта или непрозрачность хрусталика в молодом возрасте.

Актуальность диагностики нейрофиброматозов у детей обусловлена несколькими факторами. Существует проблема поздней диагностики: НФ1 часто выявляется поздно, особенно у детей со спорадическими случаями и малосимптомным течением (без семейного анамнеза). Это связано с тем, что первые признаки, такие как пигментные пятна «кофе с молоком», могут быть приняты за обычные родимые пятна, а нейрофибромы, как правило, начинают проявляться в подростковом

возрасте. Относительно НФ2 есть данные о том, что средний возраст постановки диагноза составляет около 20 лет. Ранняя диагностика заболевания в условиях педиатрической практики позволит начать мониторинг и лечение на ранних стадиях, что может значительно улучшить качество жизни и прогноз пациентов. Понимание его генетической природы необходимо для семейного консультирования и планирования, так как нейрофиброматоз имеет наследственный характер. Наконец, знание различных проявлений нейрофиброматоза в разных анатомических областях важно для постановки диагноза и оптимизации последующего лечения.

Ввиду мультисистемного множественного поражения при нейрофиброматозе ведущую роль в диагностике играют мультимодальные исследования с применением современных томографических методов – МРТ и рентгеновской компьютерной томографии (КТ).

**Цель** – анализ возможностей и изучение информативности КТ и МРТ в визуализации клинических проявлений нейрофиброматоза.

### Материал и методы / Material and methods

В рамках указанной цели поставлены следующие задачи:

- выбор оптимального алгоритма обследования с учетом всех предполагаемых областей поражения;
- анализ и сравнительная оценка данных КТ и МРТ в визуализации компонентов нейрофиброматоза с учетом возраста и тяжести состояния пациентов.

### Пациенты

На основе ретроспективного анализа историй болезней сформирована группа пациентов с НФ1 и НФ2, наблюдающихся в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения республики Татарстан», – 35 детей с подтвержденным или клинически предполагаемым заболеванием группы фактоматозов. Окончательный диагноз НФ1 был поставлен 28 детям (в возрасте от 5 до 18 лет), клинически предположен у 5 детей. Диагноз НФ2 выставлен 2 пациентам.

Пациенты соответствовали следующим критериям включения: возраст от 0 до 18 лет включительно, мультисистемные проявления по данным КТ и МРТ, характерные визуальные изменения, установленный диагноз с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра: Q85.0, D84.9, G93.4, D33.1, C71.8, D21.6, D17.7.

### Томографические методы исследования

Все КТ-исследования проводили на 320-детекторном томографе Canon Aquilion Precision

(Япония) с шириной детектора 160 мм и полем сканирования 500 мм. Благодаря широкому детектору с субмиллиметровой толщиной среза до 0,5 мм выполняли как спиральные, так и объемные сканирования по методике «болус-трекер» с мануальным стартом либо по заранее заданным областям интереса. В томографе используется технология Pure Vision Optics, что имеет свои преимущества: оптимизированный спектр пучка и эффективный детектор – высококачественные снимки и снижение уровня лучевой нагрузки на 31%, четкое изотропное изображение и увеличение светового потока на 40%, улучшенная детализация при низкой контрастности (до 18% для изображений тела и до 22% для изображений мозга). Также на данном томографе применяется расширенный интеллектуальный модуль Clear-IQ Engine (AiCE). Это инновационный подход к реконструкции КТ, включающий нейронные сети глубокого обучения, специально обученные для выполнения одной задачи – восстановления четких, ясных и различных изображений.

Использовали разные методы введения йодо-содержащего контрастного вещества (КВ) – двухфазное введение, прерывистое введение или сплит-болус. Это позволило одновременно исследовать различные структуры, усиливающие КВ с разной задержкой, например артерии и вены или мочевыделительную систему и паренхиму почек. Данная концепция также предоставляет возможность выполнить одно спиральное или объемное исследование вместо нескольких многофазных [11, 12].

МРТ-исследования проводили на томографах Toshiba Excelart Vantage Atlas-X (Япония) и Siemens Aera 1.5T (Германия). Выполняли визуализацию головного и спинного мозга, органов малого таза и брюшной полости, сердца, конечностей с применением КВ. Использовали следующие импульсные последовательности [13]:

- T2-ВИ (анатомическая визуализация с минимальным временем сканирования, которая благодаря высокой контрастности наиболее информативна для выявления большинства опухолей с повышенным содержанием воды);
- FLAIR (подавление сигнала от свободной жидкости, в том числе цереброспинальной, при котором лучше всего визуализируются очаги, расположенные рядом с бороздами больших полушарий, боковыми желудочками, однако имеют место артефакты турбулентного тока);
- STIR (последовательность T2 с неселективным жироподавлением для визуализации периферических нервных структур, которая позволяет оценить характер и структуру образований, четко определить границы плексиформных нейрофибром, но имеет недостаток – высокую чувствитель-

ность к артефактам, например от пульсации спинномозговой жидкости);

– T1-ВИ (оптимальная визуализация анатомических структур с высоким разрешением, которая позволяет выявить продукты деградации гемоглобина и жировую ткань, а также применяется для оценки контрастного усиления после внутривенного введения содержащих гадолиний KB; ее недостатки – длительное время сканирования, подверженность артефактам, в том числе за счет неоднородности магнитного поля);

– DWI (косвенная метаболическая оценка очагов, но с высокой чувствительностью к артефактам восприимчивости);

– CISS/FIESTA (используется для визуализации ликворных путей, позволяет исключить спайки, стеноз, образования, визуализировать черепно-мозговые нервы).

С целью получения качественных изображений и минимизации количества артефактов движения у пациентов до 5 лет применяли седацию препаратом севофлуран для ингаляционного наркоза.

## Результаты и обсуждение / Results and discussion

### Характеристика пациентов

Исследуемая группа пациентов была разделена по возрасту, когда впервые выставлен диагноз нейрофиброматоза, на следующие подгруппы: до 5 лет, 5–10 лет, 10–15 лет, старше 15 лет (рис. 1).

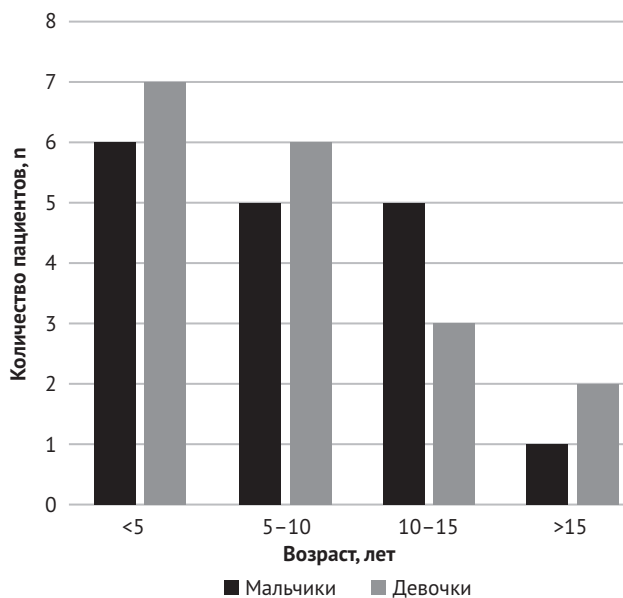


Рис. 1. Соотношение возраста и пола пациентов на момент постановки диагноза нейрофиброматоза

Fig. 1. Ratio of patient age and gender at the time of neurofibromatosis diagnosis

У большинства детей диагноз был выставлен до 5 лет, прослеживается гендерное распределение. Меньше всего в нашем исследовании было пациентов с диагнозом, верифицированным позднее 15 лет.

При ретроспективном анализе историй болезни выявлены сопутствующие поражения органов и систем (рис. 2).

### Локализация поражений

Сводные данные по локализации поражений в исследуемой группе пациентов представлены в таблице 1. Наиболее частыми патологиями при исследовании головного и спинного мозга были фокальные зоны повышенной интенсивности сигнала (focal areas of signal intensity, FASI) (77,14%), глиомы зрительных нервов с распространением на хиазму (25,00%), периферические нейрофибромы (34,29%). Также встречались менигиома, шваннома головного и спинного мозга и другие находки.

При визуализации органов грудной клетки (ОГК) выявлены следующие поражения: объемные образования (плексиформные нейрофибромы) паравазально в области средостения и паравертебрально, распространяющиеся в спинномозговой канал (5,71%), мягкотканые узелки в грудной стенке – периферические нейрофибромы (2,86%).

При исследовании органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства (ЗП) обнаружены мягкотканые узелки в брюшной стенке (нейрофиброма) (2,86%), многоузловое объем-



Рис. 2. Распределение сопутствующих поражений органов и систем

Fig. 2. Concomitant lesions of other organs and systems

## Локализация поражений в исследуемой группе пациентов (n=35)

## Localization of lesions in the study patient group (n=35)

Вид поражения / Lesion type	Число и пол пациентов / Number and gender of patients	Всего, n (%) / Total, n (%)
<i>Головной мозг / Brain</i>		
Фокальные зоны повышенной интенсивности сигнала / Focal areas of signal intensity	12 мальчиков, 15 девочек / 12 males, 15 females	27 (77,14)
Глиома / Glioma	6 мальчиков, 9 девочек / 6 males, 9 females	15 (42,86)
зрительных нервов и хиазмы / in optic nerves and chiasm	5 (2 мальчика, 3 девочки) / 5 (2 males, 3 females)	
в проекции базальных ядер / in the basal ganglia projection	2 девочки / 2 females	
односторонняя зрительного нерва и хиазмы / unilateral in optic nerve and chiasm	4 (2 мальчика, 2 девочки) / 4 (2 males, 2 females)	
гипоталамуса / in hypothalamus	1 девочка / 1 female	
полости IV желудочка и бокового желудочка / in IV ventricle and lateral ventricle cavities	1 девочка / 1 female	
зрительных нервов без вовлечения хиазмы / in optic nerves without chiasm involvement	1 мальчик / 1 male	
в веществе головного мозга / in brain matter	1 мальчик / 1 male	
Периферическая нейрофиброма в мягких тканях головы и шеи / Peripheral neurofibroma in head and neck soft tissues	7 мальчиков, 5 девочек / 7 males, 5 females	12 (34,29)
Менингиома / Meningioma	1 мальчик, 1 девочка / 1 male, 1 female	2 (5,71)
Шваннома / Schwannoma	1 мальчик, 1 девочка / 1 male, 1 female	2 (5,71)
двусторонняя вестибулярная / bilateral vestibular	1 девочка / 1 female	
односторонняя вестибулярная / unilateral vestibular	1 мальчик / 1 male	
Плексиформная нейрофиброма / Plexiform neurofibroma	2 мальчика, 1 девочка / 2 males, 1 female	3 (8,57)
орбиты / orbital	1 мальчик / 1 male	
мягких тканей лица / facial soft tissue	1 мальчик, 1 девочка / 1 male, 1 female	
<i>Позвоночник / Spine</i>		
Эктазия дурального мешка / Dural sac ectasia	1 мальчик, 2 девочки / 1 male, 2 females	3 (8,57)
Патологическое образование (шваннома, менингиома, нейрофиброма) / Pathological mass (schwannoma, meningioma, neurofibroma)	3 мальчика, 4 девочки / 3 males, 4 females	7 (20,00)
Плексиформная нейрофиброма / Plexiform neurofibroma	1 мальчик, 1 девочка / 1 male, 1 female	2 (5,71)
Периферическая нейрофиброма паравертебрально в мягких тканях / Soft tissues peripheral neurofibroma paravertebrally	2 мальчика, 2 девочки / 2 males, 2 females	4 (11,43)
<i>Органы грудной клетки / Chest organs</i>		
Плексиформная нейрофиброма / Plexiform neurofibroma	2 мальчика / 2 males	2 (5,71)
в верхнем средостении паравазально / in superior mediastinum paravasally	1 мальчик / 1 male	
в верхнем отделе грудной клетки паравертебрально / in upper chest paravertebrally	1 мальчик / 1 male	

Таблица 1 (окончание)

## Локализация поражений в исследуемой группе пациентов (n=35)

Table 1 (end)

## Localization of lesions in the study patient group (n=35)

Вид поражения / Lesion type	Число и пол пациентов / Number and gender of patients	Всего, n (%) / Total, n (%)
Периферическая нейрофиброма / Peripheral neurofibroma	1 мальчик / 1 male	1 (2,86)
Единичное образование в проекции папиллярных мышц правого желудочка / A single mass in right ventricle papillary muscle projection	1 мальчик / 1 male	1 (2,86)
Периферическая нейрофиброма в мягких тканях грудной стенки / Peripheral neurofibroma in chest wall soft tissues	1 девочка / 1 female	1 (2,86)
<i>Органы брюшной полости / Abdominal organs</i>		
Плексиформная нейрофиброма / Plexiform neurofibroma	1 мальчик / 1 male	1 (2,86)
Периферическая нейрофиброма в проекции мышц поясничной и подлопаточной областей / Peripheral neurofibroma in lumbar and subscapular muscles projection	1 мальчик / 1 male	1 (2,86)
<i>Органы малого таза / Pelvic organs</i>		
Множественные периферические нейрофибромы / Multiple peripheral neurofibromas	3 мальчика, 1 девочка / 3 males, 1 female	4 (11,43)
Плексиформная нейрофиброма влагалища / Vaginal plexiform neurofibroma	1 девочка / 1 female	(2,86)
<i>Конечности / Limbs</i>		
Плексиформная нейрофиброма с поражением мягких тканей конечности / Plexiform neurofibroma with limb soft tissue lesion	1 мальчик / 1 male	2 (5,71)
	1 мальчик / 1 male	
Врожденный ложный сустав / Congenital pseudoarthrosis	1 мальчик / 1 male	1 (2,86)
Фиброзная дисплазия правой большеберцовой кости / Right tibial fibrous dysplasia	2 мальчика / 2 males	2 (5,71)
	диафиза / in diaphysis	
	проксимального метафиза / in proximal metaphysis	
О-образная деформация коленных суставов / O-shaped knee joint deformity	1 мальчик / 1 male	1 (2,86)
Варусная установка левой голени / Varus left tibial position	1 девочка / 1 female	1 (2,86)

ное образование ОБП и ЗП, распространяющееся паравертебрально в спинномозговой канал с деформацией тела позвонка (2,86%).

Исследования нижних конечностей показали плексиформные нейрофибромы с поражением мягких тканей конечности (5,71%), фиброзные дисплазии (5,71%) и другие патологии.

#### Анализ диагностических возможностей методов

В целом для диагностики нейрофиброматоза МРТ является предпочтительным методом ввиду высокой тканевой контрастности, позволяющей детально оценить размер, локализацию и характер роста опухолей нервной ткани, а также ее взаимоотношения с окружающими нервными структурами. КТ может быть назначена для выявления

костных изменений (деформации, разрушение костной ткани), опосредованных нейрофиброматозом, а также с целью визуализации сосудов и их взаимоотношения с опухолью.

В рамках нашей работы также проанализированы возможности отдельных программ с практическими комментариями по применению. FASl считаются самым частым (86%) невровизуальным признаком при НФ1, которые обусловлены вакуолизацией миелина без воспалительной реакции в окружающей ткани и без выраженной дисмиелинизации [14], характеризуются высокой интенсивностью сигнала на T2-ВИ и FLAIR-изображениях, не накапливают КВ. Глиомы зрительных нервов на T2-ВИ имеют гиперинтенсивный сигнал с диффузным гетерогенным накоплением КВ. Периферические нейрофибромы лучше визуализируются

в режиме STIR благодаря усилению контрастности между опухолью и окружающей жировой тканью, после введения КВ демонстрируют очаговое центральное усиление сигнала. Для оптимальной визуализации менингиом используется T1-ВИ с контрастом ввиду интенсивного накопления (рис. 3).

Также около 90% менингиом визуализируется при КТ. В нашем исследовании выявлены кальцификаты и гиперостоз подлежащей кости (рис. 4). Вестибулярные шванномы хорошо прослеживаются в режиме CISS. При использовании КТ были заподозрены образования в области слуховых нервов ввиду увеличения размеров внутреннего слухового прохода. Рентгеновская КТ позволяет визуализировать невриномы размером не менее 1 см. До 40% неврином размером 2 см в диаметре при обычной КТ без контрастирования даже с учетом вторичных признаков (смещение IV желудочка, перифокальный отек, облитерация и т.д.) остаются нераспознанными [15].

На T1-ВИ шванномы выглядят как изоинтенсивные или гипоинтенсивные образования, на T2-ВИ – как гиперинтенсивные с четкими контурами, часто

с зонами кистозной дегенерации, особенно в крупных опухолях, после введения КВ наблюдается неоднородное накопление контраста. На КТ они визуализируются в виде четко ограниченных объемных образований, изоденсных по отношению к спинному мозгу и его корешкам, после введения КВ отмечается слабое гетерогенное накопление.

Использование КВ оправданно, поскольку интенсивное контрастное усиление опухолей более четко визуализирует границы, за исключением FASI (введение КВ не дало дополнительной информации). Тем не менее у большинства пациентов FASI является не единственным проявлением нейрофиброматоза, поэтому в целом целесообразно проведение МРТ-исследований с внутривенным контрастным усилением.

Для выявления патологии со стороны ОГК, ОБП и ЗП остается предпочтительным КТ с внутривенным болюсным контрастированием в качестве первоначального метода исследования ввиду скорости и информативности (рис. 5, 6) [16]. Использование КВ при исследовании ОГК, ОБП и ЗП, по нашим наблюдениям, оправданно, так как

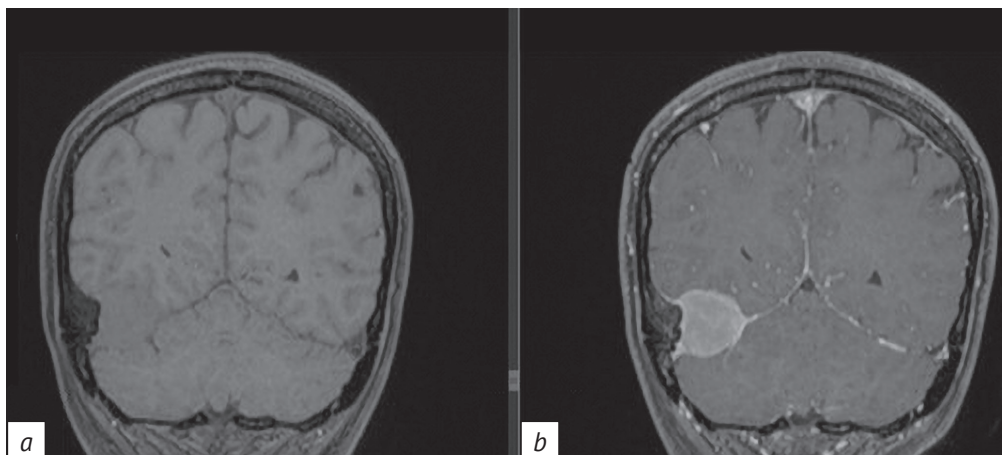


Рис. 3. МРТ головного мозга, коронарный срез в режиме T1-ВИ до (a) и после (b) введения контрастного вещества. Прослеживается интенсивное накопление контраста

Fig. 3. Brain MRI scans, coronal section in T1WI mode before (a) and after (b) contrast administration. Intensive accumulation of contrast is observed

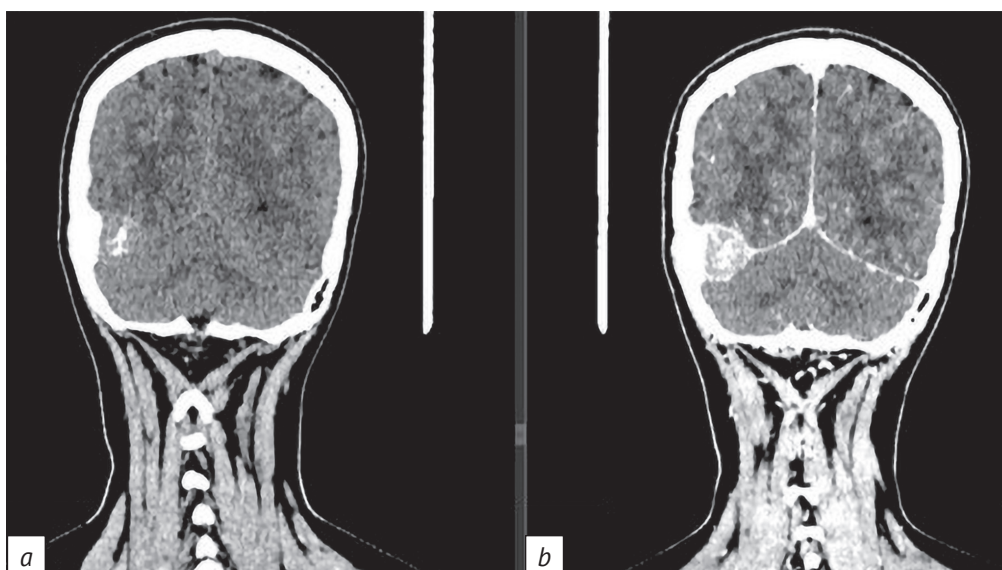
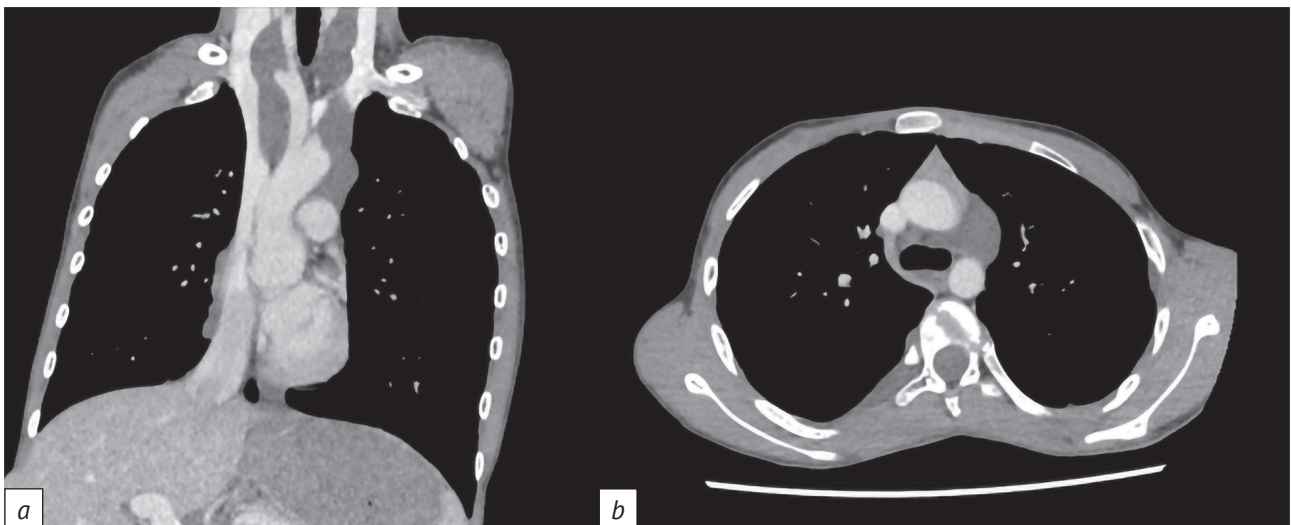


Рис. 4. КТ головного мозга, коронарный срез в мягкотканном окне до (a) и после (b) контрастного усиления. Кальцификаты и гиперостоз подлежащей кости

Fig. 4. Brain CT scans, coronal section, soft tissue window before (a) and after (b) contrast enhancement. Calcifications and hyperostosis of the underlying bone

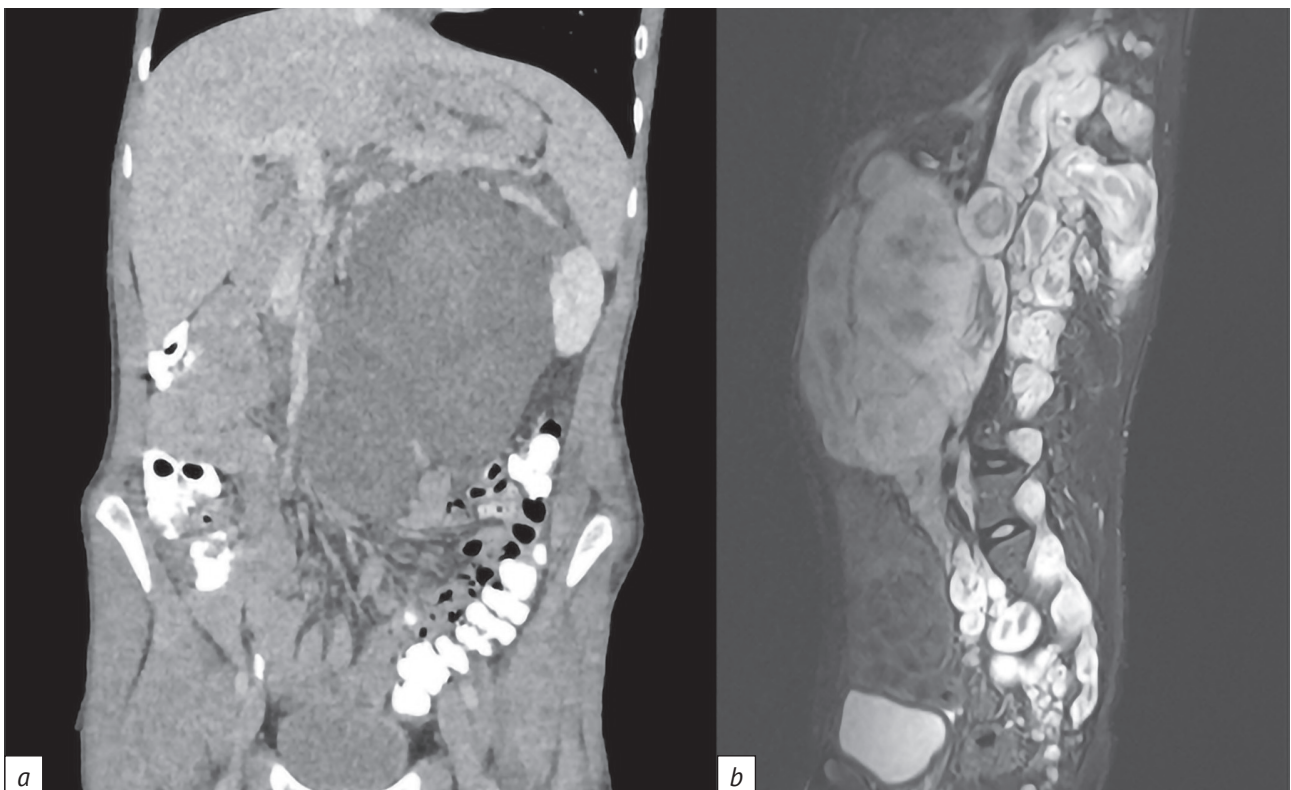


*Рис. 5.* КТ органов грудной клетки с контрастным усилением в мягкотканном окне:

*a* – коронарный срез, изоинтенсивные нейрофибромы на фоне контрастируемых сосудов средостения; *b* – аксиальный срез, схожая картина

*Fig. 5.* Contrast-enhanced chest CT scans, soft-tissue window:

*a* – coronal section, isointensive neurofibromas with contrasting mediastinal vessels; *b* – axial section, a similar picture



*Рис. 6.* Визуализация многоузловых объемных образований крупных размеров:

*a* – КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с контрастным усилением, венозная фаза, коронарный срез; *b* – МРТ грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, сагиттальная реконструкция в режиме STIR (схожие образования паравертебрального пространства, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с деструкцией тела Th12-позвонка и инвазией в спинной мозг)

*Fig. 6.* Visualization of large multinodular volumetric masses:

*a* – contrast-enhanced CT scan of the abdominal cavity, retroperitoneal space and small pelvis, venous phase, coronal section; *b* – MRI scan of the thoracic and lumbosacral spine, sagittal reconstruction in STIR mode (similar masses of the paravertebral space, abdominal cavity, retroperitoneal space and small pelvis, with destruction of the Th12 vertebral body and invasion in the spinal cord)

позволяет улучшить визуализацию границ, размеров и взаимного расположения опухолей и тканей. Введение контраста может помочь в визуализации нейрофибром даже при отсутствии накопления ими КВ при расположении вблизи сосудов. После контрастирования хорошо видны мягкотканые узлы (нейрофибромы) низкой плотности, не накапливающие контраст, на фоне ярко контрастируемых сосудов (см. рис. 5).

Одним из проявлений НФ1 является фиброзная дисплазия. При оценке патологии КТ лучше определяет морфологические костные изменения и считается методом выбора. У пациентов отмечается кортикальный очаг с полным склеротическим краем. Центр патологического очага характеризуется матовой плотностью различной степени выраженности. Схожую картину демонстрирует последовательность T1-ВИ: по медиальному контуру патологическое гидрофильное образование с повышенным MP-сигналом на STIR, утолщенным кортикальным слоем (рис. 7).

## Заключение / Conclusion

Диагностика и динамическое наблюдение пациентов с нейрофиброматозом представляют собой сложную многопараметрическую задачу, требующую комплексной визуализации различных структур и тканей. Преимуществом обладает мультимодальный подход, интегрирующий возможности КТ и МРТ.

Роль МРТ остается ведущей благодаря высокому тканевому разрешению мягких тканей, что обеспечивает оптимальную визуализацию нервной системы. КТ помогает в решении целевых задач при сочетанном поражении костных структур, осложнениях основного заболевания в ургентной практике. МРТ предпочтительна для мониторинга роста доброкачественных опухолей.

Интеграция данных методов в практике клинициста позволяет не только установить точный диагноз, но и составить индивидуальный план долгосрочного наблюдения, существенно влияя на прогноз пациентов.

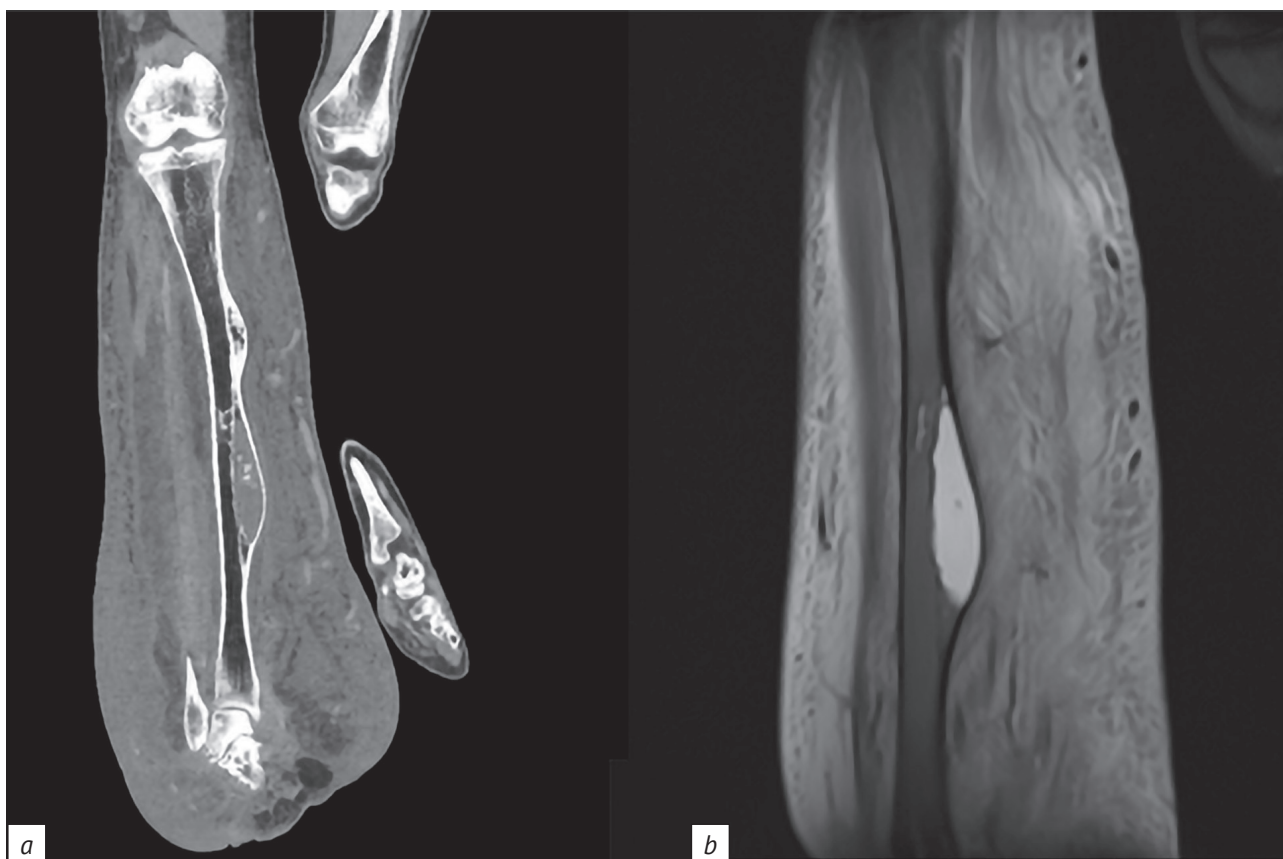


Рис. 7. Визуализация кортикальных образований:

*a* – КТ нижней конечности с контрастным усилением, коронарный срез в костном окне (кортикальный очаг в правой большеберцовой кости, характеризующийся полным склеротическим краем); *b* – МРТ правой голени, коронарный срез, режим T2-ВИ (схожее кортикальное образование)

Fig. 7. Visualization of cortical masses:

*a* – contrast-enhanced CT scan of a lower extremity, coronary section, bone window (right tibial cortical focus characterized by a complete sclerotic margin); *b* – right tibial MRI, coronal section, T2WI mode (a similar cortical mass)

## Литература [References]

1. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И. Фактоматозы: диагностика, клиника и особенности течения различных форм заболевания. *Лечащий врач*. 2018; 5: 35–40. [Yusupova LA, Yunusova EI, Garayeva ZSh, Mavlyutova GI. Phacomatosis: diagnosis, clinical features and peculiarities of different forms of the disease. *Lechaschi vrach*. 2018; 5: 35–40 (in Russ).]
2. Старосельцева О.А., Нуднов Н.В., Радутная М.Л. и др. Нейрофиброматоз II типа с вовлечением головного и спинного мозга. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(2): 98–108. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-2-98-108>. [Staroseltseva OA, Nudnov NV, Radutnaya ML, et al. Neurofibromatosis type 2 involving the brain and spinal cord. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(2): 98–108 (in Russ). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-2-98-108>.]
3. Ghalavand MA, Asghari A, Farhadi M, et al. The genetic landscape and possible therapeutics of neurofibromatosis type 2. *Cancer Cell Int*. 2023; 23(1): 99. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-02940-8>.
4. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, et al. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med*. 2018; 20(9): 1082–6. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.215>.
5. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol*. 2016; 34(17): 1978–86. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3576>.
6. Menor F, Marti-Bonmati L, Arana E, et al. Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. *Eur J Radiol*. 1998; 26(2): 121–31. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(97\)00088-0](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(97)00088-0).
7. Tiwari R, Singh AK. Neurofibromatosis type 2. In: *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan*. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261934> (accessed 03.09.2025).
8. Sur ML, Armat I, Sur G, et al. Neurofibromatosis in children: actually and perspectives. *Children*. 2022; 9(1): 40. <https://doi.org/10.3390/children9010040>.
9. Le C, Thomas A, Lui F. Neurofibromatosis. In: *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459329> (accessed 03.09.2025).
10. Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11): 5850. <https://doi.org/10.3390/ijms22115850>.
11. Arenas-Jiménez JJ, Bernabé García JM, Fernández Suárez G, Calvo Blanco J. Optimising the use of iodinated contrast agents in CT scans: vascular, visceral, multiphasic and split-bolus examinations. *Radiologia*. 2024; 66(Suppl 2): S15–28. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2024.10.001>.
12. Кармазановский Г.Г. Спиральная компьютерная томография: болюсное контрастное усиление. М.: ВидарМ; 2005: 376 с. [Karmazanovsky GG. Spiral computed tomography: bolus contrast enhancement. Moscow: VidarM; 2005: 376 pp (in Russ).]
13. Смирнов В.В., Саввова М.В., Смирнов В.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний суставов. Обнинск: Артифекс; 2022: 170 с. [Smirnov VV, Savvova MV, Smirnov VV. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of joint diseases. Obninsk: Artifeks; 2022: 170 pp (in Russ).]
14. Petrak B, Lisy J, Kraus J. Focal areas of high-signal intensity on brain T2-weighted magnetic resonance imaging scans are significant for the diagnosis of neurofibromatosis von Recklinghausen type 1. *Pediatrics*. 2008; 121(2): 147. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2022cccccc>.
15. Никольский Ю.Е., Чехонацкая М.Л., Приезжева В.Н. и др. Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике невринома черепных нервов (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8(2): 499–501. [Nikolskiy YuE, Chekhonatskaya ML, Priezshzeva VN, et al. Features of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of cranial nerve neurinoma (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012; 8(2): 499–501 (in Russ).]
16. Труфанов Г.Е. (ред.) Лучевая диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023: 484 с. [Trufanov GE (Ed). Radiation diagnostics. Moscow: GEOTAR-Media; 2023: 484 pp (in Russ).]



## Артериовенозная мальформация в легком у мужчины 43 лет

**Самсонова М.В.<sup>1,2</sup>, Никитин П.А.<sup>1</sup>, Черняев А.Л.<sup>1,3</sup>, Микушина М.А.<sup>1</sup>, Данилов В.В.<sup>1</sup>, Омарова Ж.Р.<sup>1,4</sup>, Крюкова Н.О.<sup>1,4</sup>, Бостанова А.М.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России,

Ореховый б-р, 28, стр. 10, Москва, 115682, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»,

ул. Новогиреевская, 1, корп. 1, Москва, 111123, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»,

ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,

ул. Островитянова, 1, стр. 6, Москва, 117513, Российская Федерация

**Самсонова Мария Викторовна**, д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, ст. науч. сотр. лаборатории инновационной патоморфологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

**Никитин Павел Алексеевич**, к. м. н., заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0003-1809-6330>

**Черняев Андрей Львович**, д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, вед. науч. сотр. лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»; <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

**Микушина Марина Анатольевна**, врач-патологоанатом ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России; <https://orcid.org/0009-0007-2354-6996>

**Данилов Виталий Владимирович**, к. м. н., заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0002-5779-0846>

**Омарова Жанна Рубеновна**, к. м. н., заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии детского возраста Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-9035-0511>

**Крюкова Надежда Олеговна**, к. м. н., врач-терапевт ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, доцент кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-2626-9206>

**Бостанова Алина Магомедовна**, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0002-2151-0611>

### Резюме

Артериовенозная мальформация легких (АВМЛ) – это эмбриональное нарушение формирования сосудов легкого, при котором возникает сообщение между артериальными и венозными сосудами. Патология встречается у 2–3 человек на 100 тыс. населения. В 60–70% наблюдений АВМЛ могут быть единичными, в 30–40% – множественными, в 75% – односторонними. Известно, что действие онкогенов, тератогенов, ионизирующей радиации на 7–12-й неделях эмбриогенеза является предпосылкой к образованию сосудистых аномалий. Однако основная роль принадлежит генетическим факторам, принимающим участие в ангиогенезе, генам воспалительных цитокинов, а также генам, кодирующим факторы, которые вовле-

ченны в ремоделирование сосудистой стенки. Представлено клиническое наблюдение АВМЛ в сегментах S4, S5 левого легкого, диагностированной при мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием. Патология обнаружена у пациента 43 лет, предъявлявшего жалобы на непродуктивный кашель, одышку инспираторного характера при незначительных физических нагрузках, головные боли, выраженную общую слабость, которые появились после левосторонней пневмонии, перенесенной за 1 мес до поступления в стационар. Выполнена левосторонняя видеоассистированная торакоскопическая операция с сегментэктомией S4, S5 левого легкого. При гистологическом исследовании выявлены артериовенозные анастомозы.

**Ключевые слова:** артериовенозная мальформация; компьютерная томография; патологическая анатомия; клинический случай.

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

**Для цитирования:** Самсонова М.В., Никитин П.А., Черняев А.Л., Микушина М.А., Данилов В.В., Омарова Ж.Р., Крюкова Н.О., Бостанова А.М. Артериовенозная мальформация в легком у мужчины 43 лет. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2025; 106(6): 218–225. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-218-225>

**Для корреспонденции:** Микушина Марина Анатольевна, e-mail: [marinaslavecki@gmail.com](mailto:marinaslavecki@gmail.com)

Статья поступила 24.09.2025

После доработки 08.11.2025

Принята к печати 29.12.2025

## Pulmonary Arteriovenous Malformation in a 43-Year-Old Male Patient

**Maria V. Samsonova<sup>1,2</sup>, Pavel A. Nikitin<sup>1</sup>, Andrey L. Chernyaev<sup>1,3</sup>, Marina A. Mikushina<sup>1</sup>, Vitaliy V. Danilov<sup>1</sup>, Zhanna R. Omarova<sup>1,4</sup>, Nadezhda O. Kryukova<sup>1,4</sup>, Alina M. Bostanova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Orekhovyy bulvar, 28, str. 10, Moscow, 115682, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Loginov Moscow Clinical Scientific Center, ul. Novogireevskaya, 1, korp. 1, Moscow, 111123, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, ul. Tsyurupy, 3, Moscow, 117418, Russian Federation*

<sup>4</sup> *Pirogov Russian National Research Medical University, ul. Ostrovityanova, 1, str. 6, Moscow, 117513, Russian Federation*

**Maria V. Samsonova**, Dr. Med. Sc., Head of Laboratory of Pathological Anatomy, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Senior Researcher, Laboratory of Innovative Pathomorphology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

**Pavel A. Nikitin**, Cand. Med. Sc., Head of Department of Radiation Diagnostics, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1809-6330>

**Andrey L. Chernyaev**, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department of Fundamental Pulmonology, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery; <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

**Marina A. Mikushina**, Pathologist, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0009-0007-2354-6996>

**Vitaliy V. Danilov**, Cand. Med. Sc., Head of Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5779-0846>

**Zhanna R. Omarova**, Cand. Med. Sc., Head of Pathological Anatomy Department, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Associate Professor, Chair of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy of Children, Institute of Human Biology and Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-9035-0511>

**Nadezhda O. Kryukova**, Cand. Med. Sc., Therapist, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Institute of Motherhood and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-2626-9206>

**Alina M. Bostanova**, Anesthesiologist-Resuscitator, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2151-0611>

**Abstract**

Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) is an embryonic disorder of pulmonary vessels characterized by a communication between arterial and venous vessels. It occurs in 2–3 cases per 100 thousand population. In 60–70% of cases, PAVM can be single, in 30–40% of cases they are multiple, in 75% of cases – unilateral. It is known that the effect of oncogenes, teratogens, and ionizing radiation in the 7–12<sup>th</sup> weeks of embryogenesis is a prerequisite for the formation of vascular anomalies. However, the main role belongs to genetic factors involved in angiogenesis, inflammatory cytokine genes and genes encoding factors involved in vascular wall remodeling. The article presents a clinical case of PAVM in S4, S5 of the left lung diagnosed by contrast-enhanced multislice computed tomography. The pathology was detected in a 43-year-old male patient who complained of non-productive cough, inspiratory dyspnea with minor physical exertion, headaches, severe general weakness, which appeared after left-sided pneumonia suffered a month before admission to the hospital. Left-sided video-assisted thoracic surgery was performed with segmentectomy of S4, S5 left lung segments. Histological examination revealed arteriovenous anastomoses.

**Keywords:** arteriovenous malformation; computed tomography; pathological anatomy; case report.

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

**For citation:** Samsonova MV, Nikitin PA, Chernyaev AL, Mikushina MA, Danilov VV, Omarova ZhR, Kryukova NO, Bostanova AM. Pulmonary arteriovenous malformation in a 43-year-old male patient. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2025; 106(6): 218–225 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-218-225>

**For corresponding:** Marina A. Mikushina, e-mail: [marinaslavecki@gmail.com](mailto:marinaslavecki@gmail.com)

Received September 24, 2025

Revised November 8, 2025

Accepted December 29, 2025

**Введение / Introduction**

Артериовенозная мальформация легких (АВМЛ) – это нарушение развития сосудов легкого, возникающее на эмбриональном этапе развития, при котором формируется локальная сеть анастомозов между артериальными и венозными сосудами. На практике данная патология отмечается у 2–3 человек на 100 тыс. населения [1]. Однако лишь в 10% случаев клинические проявления наблюдаются в детском возрасте, а у 90% пациентов АВМЛ диагностируется во втором-четвертом десятилетиях жизни. У мужчин и женщин она встречается с одинаковой частотой [2, 3].

Этиология АВМЛ, как и прочих пороков развития легких, связана с различными пренатальными нежелательными факторами: радиационное, электромагнитное, химическое, биологическое воздействие на плод, токсикозы и заболевания беременных [4]. В первую очередь, влияние на ангиогенез и процессы ремоделирования сосудистой стенки оказывают генетические факторы [5]. Патология сосудов проявляется поражением любого из слоев их стенки [6].

АВМЛ представлены как самостоятельными аномалиями, так и частью врожденных синдромов. В 60–70% случаев АВМЛ могут быть единичными, в 30–40% – множественными, при этом у 75% пациентов наблюдается одностороннее поражение. Для систематизации сосудистых патологий используют классификацию Международного общества изучения сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) 1996 г., которая постоянно обновляется [7–9]. Эта система основана на исследованиях гемодина-

мики, проведенных J.В. Mulliken и J. Glowacki в 1982 г. [10]. Сосудистые аномалии подразделяются на опухоли (гемангиомы) и мальформации. Сосудистая мальформация – это врожденный дефект строения сосудов, возникший в результате нарушения эмбрионального ангиогенеза.

Среди сосудистых мальформаций различают [9]:

- мальформации с медленным кровотоком, среди которых несколько подтипов капиллярных, венозных и лимфатических мальформаций;
- мальформации с быстрым кровотоком, которые, в свою очередь, делятся на артериальные, артериовенозные фистулы и артериовенозные мальформации;
- комбинированные сложные сосудистые мальформации.

Артериовенозные анастомозы могут возникать на уровне сегментарного, субсегментарного и более мелкого деления сосудов легких [11]. АВМЛ небольших размеров протекают бессимптомно и часто становятся случайной находкой при компьютерной визуализации легких с контрастированием сосудов. Клиническими проявлениями и осложнениями сосудистой мальформации легких могут быть легочные кровотечения, гемоторакс, инфаркт и абсцесс легкого [1].

Основными методами диагностики АВМЛ являются ангиопульмонография и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) – ангиография с контрастированием легочных сосудов, реже перфузионная сцинтиграфия легких. Рентгеноконтрастные исследования обеспечивают визуализацию питающего и дренирующего со-

судов [4]. Дифференциальная диагностика чаще проводится с лобарной эмфиземой, туберкулезом и солитарными воздушными кистами легких.

Представляем собственное клиническое наблюдение АВМЛ в S4, S5 левого легкого, диагностированной при МСКТ с контрастированием у взрослого мужчины. От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию его изображений с научной целью (дата подписания 15.02.2025).

### Описание случая / Case report

Мужчина 43 лет поступил с жалобами на непродуктивный кашель, одышку инспираторного характера при незначительных физических нагрузках, головные боли, выраженную общую слабость.

Из анамнеза известно, что пациент в возрасте 22 лет впервые отметил одышку при умеренной физической нагрузке, в связи с чем обратился за медицинской помощью. Была выполнена МСКТ органов грудной клетки, при которой выявлена артериовенозная мальформация верхней доли левого легкого. Пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение. С периодичностью в 5 лет проводились рентгенологические исследования, увеличения мальформации в динамике не отмечалось. В течение последнего года пациент дважды перенес левостороннюю верхнедолевую пневмонию, после второго эпизода отметил ухудшение состояния в виде нарастания одышки, снижения толерантности к физическим нагрузкам. Также его стала беспокоить головная боль – после осмотра невролога установлен диагноз «мигрень без ауры». В связи с ухудшением состояния больной обратился к торакальному хирургу, был планово госпитализирован в отделение торакальной хирургии.

При поступлении общее состояние пациента было расценено как средней степени тяжести. При физикальном осмотре отмечался диффузный цианоз, изменение ногтевых пластин по типу часовых стекол (рис. 1). Температура тела 36,6 °С, частота дыхательных движений 21 в минуту. Сатурация крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) на воздухе в покое 87%, при ходьбе по палате десатурация до 85%, на фоне инсуффляции увлажненным кислородом 4–5 л/мин – 89–91%. По данным теста 6-минутной ходьбы: до нагрузки SpO<sub>2</sub> 86%, пульс 79 уд/мин, одышка по шкале Борга 3 балла; на 6-й минуте – 84%, 107 уд/мин, 5 баллов соответственно. Пациент прошел 408 м, что составило 58% от должного. Восстановление после нагрузки произошло через 1 мин. По данным бодиплетизмографии и спирометрии объемные и скоростные показатели в пределах нормы. При проведении пробы с бронхолитиком данных за бронхоспазм не получено.

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (diffusion capacity of the lungs for

carbon monoxide, DLCO) была умеренно снижена (81% от должного до коррекции по гемоглобину, 77% от должного после нее; гемоглобин 165 г/л). Альвеолярный объем (АО) в пределах нормы (7,91 л – 115% от должного). Отношение DLCO к АО после коррекции по гемоглобину снижено (66% от должного). Жизненная емкость легких в пределах нормы (5,95 л – 115% от должного). Легочный газообмен умеренно снижен. При исследовании газового состава артериальной крови: водородный показатель (pH) 7,43, парциальное давление углекислого газа (PaCO<sub>2</sub>) 30 мм рт. ст., парциальное давление кислорода (PaO<sub>2</sub>) 56,1 мм рт. ст., SpO<sub>2</sub> 89%, уровень лактата 0,8 ммоль/л, дефицит оснований (сBase) 3,7 ммоль/л, содержание бикарбоната (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) 22 ммоль/л, что свидетельствует о гипоксемии средней степени тяжести и гипокapiи, обусловленной явлениями гипервентиляции.

По данным фибробронхоскопии выявлена картина диффузного двустороннего бронхита, кисты правой валекулы. При **МСКТ органов грудной клетки** в сегментах S4 и S5 левого легкого обнаружены субплеврально расположенные клубки извитых сосудов общей протяженностью до 46 мм, сообщающиеся с расширенными до 6,9 мм четырьмя и пятью сегментарными ветвями легочной артерии и расширенными до 8,4 мм ветвями левой верхней легочной вены (рис. 2). С помощью **3D-реконструкции**, выполненной при исследовании в артериальную фазу контрастирования, визуализированы расширенные анастомозирующие ветви легочных артерии и вены (рис. 3). Таким образом, МСКТ-картина соответствовала крупной артериовенозной мальформации язычковых сегментов левого легкого.

Выполнена видеоассистированная торакоскопия (ВАТС) левого легкого. При ревизии: легкое повышенной воздушности, в области S4, S5 субплеврально пальпируются АВМЛ до 30 мм и до 15 мм. Во время оперативного вмешательства при проведении однолегочной вентиляции до момен-

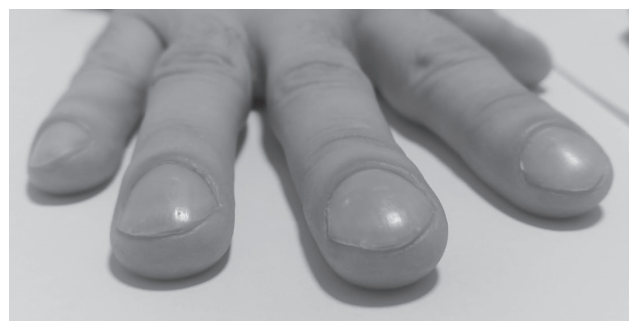


Рис. 1. Фотография пальцев рук пациента. Изменение цианотичных ногтевых фаланг по типу часовых стекол

Fig. 1. Patient fingers photograph. Cyanotic nail phalanges exhibit a watch-glass appearance

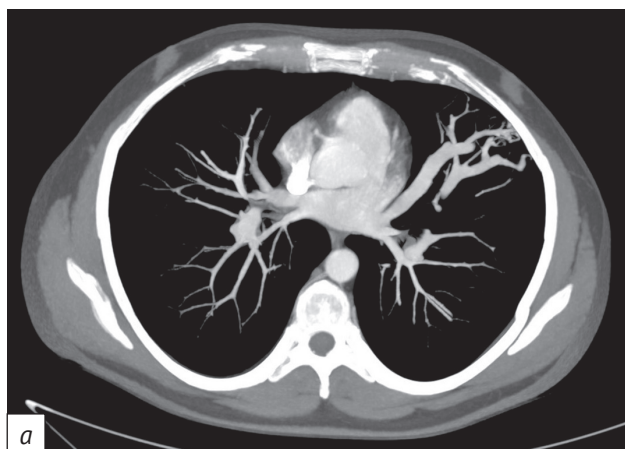


Рис. 2. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки. Проекция максимальной интенсивности, аксиальный план, артериальная фаза контрастирования:

*a* – мягкотканное окно; *b* – легочное окно

Fig. 2. Chest multispiral computed tomography (MSCT). Maximum intensity projection, axial plane, arterial contrast phase:

*a* – soft tissue window; *b* – lung window

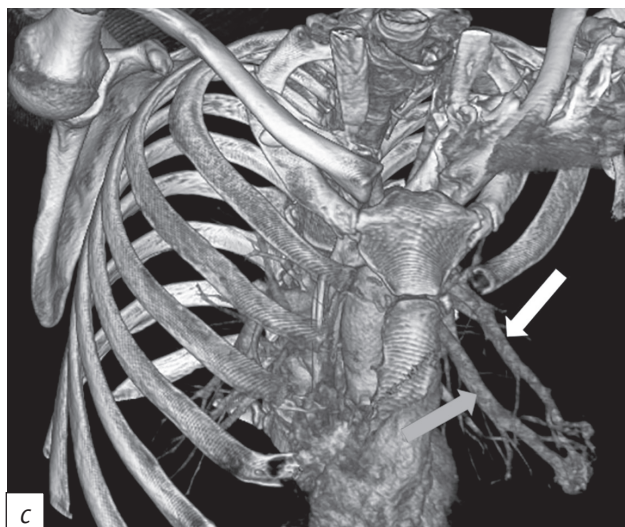
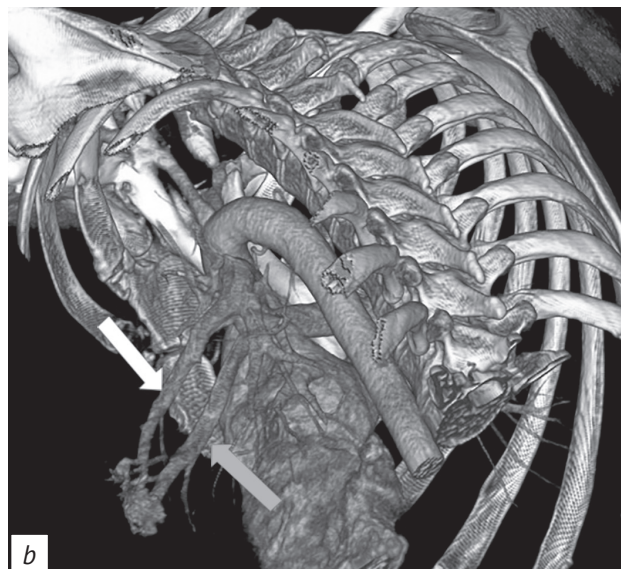
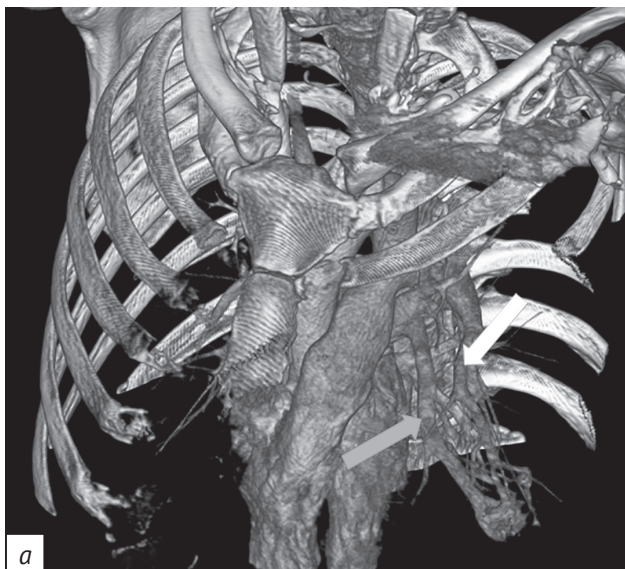


Рис. 3. Результаты МСКТ органов грудной клетки (*a-c*). 3D-реконструкция, артериальная фаза контрастирования. Белыми стрелками указана расширенная ветвь легочной артерии, серыми – расширенная ветвь легочной вены

Fig. 3. Chest MSCT (*a-c*). 3D-reconstruction, arterial contrast phase. White arrows denote dilated pulmonary artery branch, gray arrows show dilated pulmonary vein branch

та пересечения основной артерии язычковых сегментов фракция кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ) составляла 100%,  $PaO_2$  артериальной крови – 56,1 мм рт. ст.,  $SpO_2$  – 89%. После пересечения приносящего сосуда  $FiO_2$  была снижена до 50%, на фоне чего  $PaO_2$  составило 102 мм рт. ст.,  $SpO_2$  – 97,7%. Проведена анатомическая сегментэктомия S4, S5 левого легкого. Участок легкого с изменениями направлен на плановое гистологическое ис-

следование. Время операции составило 70 мин, время нахождения пациента в отделении интенсивной терапии – 1 сут. В раннем послеоперационном периоде SpO<sub>2</sub> составила 96–98% на воздухе в покое, обращало на себя внимание уменьшение выраженности цианоза, а также ощущение пациентом одышки. Срок госпитализации после оперативного вмешательства – 4 сут.

При макроскопической оценке фрагмента ткани легкого размеры составили 13×8×4 см, висцеральная плевро с поверхности серовато-розовая, гладкая, на разрезе параллельно сегментарному бронху диаметром 0,8 см расположена вена диаметром 1,5 см, которая заканчивалась субплеврально в красно-черных многокамерных образованиях диаметром от 1,5 до 3 см, расположенных на расстоянии до 1 см друг от друга, заполненных кровяными сгустками.

При **гистологическом исследовании** обнаружена расширенная вена и артериовенозный анастомоз (рис. 4), заканчивающиеся множественными близко прилежащими друг к другу полнокровными тонкостенными сосудами, образующими целую сеть (рис. 5). Здесь же имели место расширенные сосуды, местами напоминающие артериовенозные анастомозы, значительная часть лимфатических сосудов также была резко расширена, встречались единичные сосудистые плексусы, в просветах части окружающих альвеол выявлены скопления эритроцитов. При окраске пикрофуксином по Ван-Гизону практически все сосуды, как и расширенная вена, имели одну эластическую мембрану, местами наблюдался фиброэластоз интимы. В одном из участков виден переход вены в артерию (см. рис. 4).

На основании полученных данных сформулирован клинический диагноз: «Основное заболевание: Q27.3. Артериовенозная мальформация средней доли левого легкого. Осложнение основного забо-

левания: хроническая гипоксемическая дыхательная недостаточность средней степени тяжести».

### Обсуждение / Discussion

Поражение нижних долей легких при АВМЛ описано в 63–70% случаев [12]. В 75% наблюдений повреждено одно легкое [13, 14], множественные мальформации встречаются в 36%, среди которых в половине наблюдений имеет место двустороннее нарушение. У 81% пациентов в процесс вовлечена висцеральная плевро [15].

В представленном наблюдении поражение было односторонним в S4, S5 левого легкого, при этом гемангиоматоз имел место в висцеральной плевре и под ней. Следует отметить, что перед оперативным вмешательством при пульсоксиметрии значение SpO<sub>2</sub> составило 86% и было практически неизменным при тесте 6-минутной ходьбы (снижение до 84%), что обусловлено наличием внутрилегочного шунтирования крови при артериовенозной мальформации. Пациент был адаптирован к гипоксемии, что обусловлено ее длительным существованием. Профессия больного не связана с физическим трудом, он является офисным работником. Также, с его слов, в семье не известно о родственниках с диагностированной АВМЛ, сам он имеет двух здоровых детей. Дважды перенесенные эпизоды внебольничной пневмонии привели к снижению респираторной функции, что заставило пациента обратиться за медицинской помощью. Важно обратить внимание на локализацию воспалительных изменений в легких, которые соответствовали расположению АВМЛ, что обусловлено локальным нарушением вентиляции и перфузии окружающей легочной ткани и может явиться одной из причин развития инфекционного процесса. Нечасто в литературе описаны головные боли, обусловленные АВМЛ и шунтированием крови. Нашему пациенту устанавливался диагноз

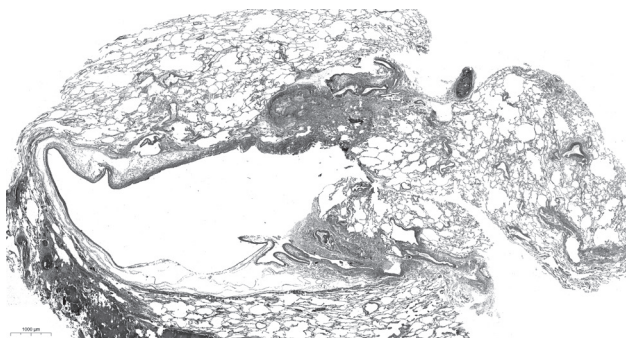


Рис. 4. Результаты гистологического исследования (окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, увеличение ×1,2). Расширенная вена и артериовенозный анастомоз

Fig. 4. Results of histological examination (picrofuchsin staining, magnification ×1,2). Dilatated vein and arteriovenous anastomosis

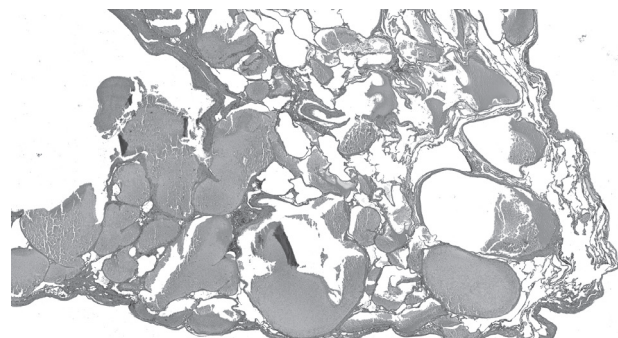


Рис. 5. Результаты гистологического исследования (окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×1,7). Ветвистая гемангиома, заполненная скоплениями эритроцитов

Fig. 5. Results of histological examination (hematoxylin and eosin staining, magnification ×1,7). Multivessel hemangioma filled with red blood cells aggregates

мигрени без ауры, назначались анальгетические препараты различных групп, однако после операции он отметил отсутствие необходимости в приеме лекарственных средств, что свидетельствует об улучшении качества жизни.

Гистологически АВМЛ имеют ряд отличительных особенностей [12]:

- тонкостенные сосудистые каналы (по типу папиросной бумаги), выстланные тонким слоем эндотелия;

- строма состоит из соединительной ткани и не связана с прилежащей легочной тканью;

- стенка артериовенозного образования уплотнена за счет разрастаний фиброзной ткани и эластических волокон.

По форме АВМЛ могут быть округлыми, овальными, грушевидными или гроздьевидными, состоящими из нескольких полостей размерами от 1 до 10 см. По строению различают простой тип мальформаций (80–90%), когда одна питающая сегментарная артерия соединяется с одной дренирующей веной, и сложный (комплексный), когда мальформация образована двумя и более питающими артериями и дренирующими венами [14]. В нашем наблюдении имелась одна дренирующая вена диаметром 1,5 см, по периферии сформировалась гемангиоматозное сосудистое сплетение.

МСКТ является наиболее информативным методом диагностики артериовенозных мальформаций с очень высоким пространственным разрешением [15]. В представленном случае выявление АВМЛ при МСКТ с контрастированием и подтверждение полученных результатов с помощью 3D-реконструкции способствовали правильной диагностике и позволили выбрать наиболее щадящий метод лечения.

Рентгеноэндоваскулярная эмболизация АВМЛ – наименее инвазивное и достаточно эффективное вмешательство, которое при необходимости легко повторить в различные сроки, однако этот метод не является общедоступным [16]. Открытая торакотомия, как правило, показана при больших центрально расположенных очагах с короткими приводящими артериями, при субплеврально расположенных мальформациях, а также при наличии противопоказаний к рентгеноэндоваскулярным вмешательствам и при их низкой эффективности. После открытой торакотомии вероятность рецидива заболевания низка. Все чаще, особенно при небольших мальформациях, рекомендуется резекционная VATC в виде лобэктомии либо удаления одного или нескольких сегментов легкого [17], как и было выполнено в нашем наблюдении. Все пациенты подлежат динамическому наблюдению, особенно в первый год после процедуры [18].

### Заключение / Conclusion

АВМЛ в двух сегментах левого легкого – крайне редкая патология у взрослых. В описанном клиническом случае она выявлена у пациента 43 лет с помощью МСКТ с контрастированием, которая позволила оценить риск оперативного вмешательства. Успешно проведена VATC с анатомической резекцией двух сегментов левого легкого, послеоперационный период протекал без осложнений. Вероятнее всего, данное нарушение у взрослого человека носило врожденный характер. Радикальное лечение привело к нормализации показателей респираторной функции и значительному улучшению качества жизни пациента.

### Литература

1. Филинов И.В., Петров Е.И., Цыгина Е.Н. и др. Лучевая диагностика артериовенозной мальформации легких у детей. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2013; 3(3): 32–41.
2. Noshier L, Murillo PG, Liszewski M, et al. Vascular anomalies: a pictorial review of nomenclature, diagnosis and treatment. *World J Radiol.* 2014; 6(9): 677–92. <http://doi.org/10.4329/wjr.v6.i9.677>.
3. Jha AK, Sunder A. An unusual case of pulmonary arterio-venous fistula (PAVF). *J Family Med Prim Care.* 2019; 8(10): 3408–11. [http://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_580\\_19](http://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_580_19).
4. Урыков А.Д. Морфология артериовенозных мальформаций головного мозга. *Современные технологии в медицине.* 2011; 3: 116–8.
5. Эркинова С.А., Киселёв В.С., Стрельников Н.В. и др. Исследование ассоциации полиморфных вариантов rs1333040 и rs7865618 хромосомы 9p21 с развитием артериовенозных мальформаций. *Медицинская генетика.* 2016; 15(5): 61–4. <http://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-61-64>.
6. Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Семенова О.В. и др. Случай выявления артериовенозных мальформаций легких и селезенки. *Acta Medica Eurasica.* 2020; 4: 25–32. <http://doi.org/10.47026/2413-4864-2020-4-25-32>.
7. 2025 ISSVA Classification. URL: <https://www.issva.org/classification> (дата обращения 07.10.2025).
8. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. Cambridge University Press; 2007: 1–11.
9. Гончарова Я.А. Гемангиомы и сосудистые мальформации. *Современные теории и лечебная тактика. Здоровье ребенка.* 2013; 6: 148–52.
10. Milliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982; 69(3): 412–22. <http://doi.org/10.1097/00006534-198203000-00002>.
11. Цап Н.А., Виноградова И.А., Некрасова Е.Г. Редкий порок развития легких у детей – артериовенозная мальформация нижней доли правого легкого (случай из практики). *Детская больница.* 2011; 1: 56–9.

12. Фетисов Н.И., Маскин С.С. Артериовенозные аномалии легочных сосудов: Патоморфология, диагностика, хирургическое лечение. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2017; 176(3): 102–7. <http://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-3-102-107>.
13. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94(9): 835–48. <http://doi.org/10.1016/j.diii.2013.03.014>.
14. Schimmel K, Ali MK, Tan SY, et al. Arteriovenous malformations – current understanding of the pathogenesis with implications for treatment. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16): 9037. <http://doi.org/10.3390/ijms22169037>.
15. Кемеж Ю.В. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике артериовенозных мальформаций в легких. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2013; 3(3): 27–32.
16. Паршин В.Д., Бирюков Ю.В., Пурецкий М.В. и др. Хирургическое и эндоваскулярное лечение легочных артериовенозных мальформаций. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013; 10: 4–11.
17. Sano A, Tsuchiya T. Thoracoscopic surgery for multiple peripheral pulmonary arteriovenous fistulas. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99(5): 1808–9. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.08.047>.
18. Shimohira M, Kawai T, Hashizume T, et al. Reperfusion rates of pulmonary arteriovenous malformations after coil embolization: evaluation with time-resolved MR angiography or pulmonary angiography. *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26(6): 856–64. <http://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.02.016>.

## References

1. Filinov IV, Petrov EI, Tsygina EN, et al. Radiological assessment of pulmonary arteriovenous malformations in children. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2013; 3(3): 32–40 (in Russ).
2. Noshier L, Murillo PG, Liszewski M, et al. Vascular anomalies: a pictorial review of nomenclature, diagnosis and treatment. *World J Radiol*. 2014; 6(9): 677–92. <http://doi.org/10.4329/wjr.v6.i9.677>.
3. Jha AK, Sunder A. An unusual case of pulmonary arterio-venous fistula (PAVF). *J Family Med Prim Care*. 2019; 8(10): 3408–11. [http://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_580\\_19](http://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_580_19).
4. Urykov AD. Morphology of brain arteriovenous malformations. *Modern Technologies in Medicine*. 2011; 3: 116–8 (in Russ).
5. Erkinova SA, Kiselyov VS, Strelnikov NV, et al. Study of the association of polymorphic variants rs1333040 and rs7865618 chromosome 9p21 with the development of arteriovenous malformations. *Medical Genetics*. 2016; 15(5): 61–4 (in Russ). <http://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-61-64>.
6. Kostrova OYu, Mikhailova MN, Semenova OV, et al. Arteriovenous malformations of various localization: own observations and literature review. *Acta Medica Eurasica*. 2020; 4: 25–32 (in Russ). <http://doi.org/10.47026/2413-4864-2020-4-25-32>.
7. 2025 ISSVA Classification. Available at: <https://www.issva.org/classification> (accessed 07.10.2025).
8. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. Cambridge University Press; 2007: 1–11.
9. Goncharova YaA. Hemangiomas and vascular malformations. Current theories and therapeutic management. *Child's Health*. 2013; 6: 148–52 (in Russ).
10. Milliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982; 69(3): 412–22. <http://doi.org/10.1097/00006534-198203000-00002>.
11. Tsap NA, Vinogradova IA, Nekrasova EG. A rare lung development defect in children – arteriovenous malformation of the lower lobe of the right lung (a case report). *Children's Hospital*. 2011; 1: 56–9 (in Russ).
12. Fetisov NI, Maskin SS. Arteriovenous anomalies of lung vessels: pathomorphology, diagnostics, surgical treatment. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017; 176(3): 102–7 (in Russ). <http://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-3-102-107>.
13. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94(9): 835–48. <http://doi.org/10.1016/j.diii.2013.03.014>.
14. Schimmel K, Ali MK, Tan SY, et al. Arteriovenous malformations – current understanding of the pathogenesis with implications for treatment. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16): 9037. <http://doi.org/10.3390/ijms22169037>.
15. Kemezh YV. Multispiral computed tomography in diagnostics of pulmonary arteriovenous malformations. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2013; 3(3): 27–32 (in Russ).
16. Parshin VD, Biriukov IuV, Pureskii MV, et al. Surgical and endovascular treatment of lung arteriovenous malformations. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013; 10: 4–11 (in Russ).
17. Sano A, Tsuchiya T. Thoracoscopic surgery for multiple peripheral pulmonary arteriovenous fistulas. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99(5): 1808–9. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.08.047>.
18. Shimohira M, Kawai T, Hashizume T, et al. Reperfusion rates of pulmonary arteriovenous malformations after coil embolization: evaluation with time-resolved MR angiography or pulmonary angiography. *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26(6): 856–64. <http://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.02.016>.



# Клиническое значение лучевых методов диагностики при бета-талассемии

Теплякова О.В.<sup>1,2</sup>, Эйдлина Е.З.<sup>2</sup>, Цветкова О.Г.<sup>2</sup>, Жилияков А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «Медицинское объединение «Новая больница», ул. Заводская, 29, Екатеринбург, 620109, Российская Федерация

**Теплякова Ольга Вячеславовна**, д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель Центра клинической ревматологии ООО «Медицинское объединение «Новая больница»;  
<https://orcid.org/0000-0003-2114-0419>

**Эйдлина Елена Зиновьевна**, врач-рентгенолог ООО «Медицинское объединение «Новая больница»;  
<https://orcid.org/0009-0002-5047-8259>

**Цветкова Ольга Геннадьевна**, врач-ревматолог ООО «Медицинское объединение «Новая больница»;  
<https://orcid.org/0009-0006-6301-9886>

**Жилияков Александр Андреевич**, студент Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
<https://orcid.org/0000-0002-5251-0411>

## Резюме

Талассемии – это гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний, которые возникают в результате снижения синтеза альфа- или бета-цепей гемоглобина, приводящего к нарушению структуры и функции эритроцитов, преждевременной гибели клеток эритроцитарного ряда, что сопровождается компенсаторной гиперплазией костного мозга и экстрамедуллярным гемопоэзом. Из-за частых гемотрансфузий наблюдается перегрузка организма железом, что также может оказывать влияние на состояние внутренних органов. В статье представлен клинический случай, иллюстрирующий особенности поражения внутренних органов и опорно-двигательного аппарата у пациента с диагнозом бета-талассемии. При компьютерной томографии отмечены следующие ключевые находки: гиперплазия костного мозга, очаги экстрамедуллярного кроветворения, кардиомегалия, а также гепатомегалия с признаками гемосидероза.

**Ключевые слова:** талассемия; визуализация при талассемии; экстрамедуллярный гемопоэз; гемосидероз; кардиомиопатия с перегрузкой железом.

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

**Для цитирования:** Теплякова О.В., Эйдлина Е.З., Цветкова О.Г., Жилияков А.А. Клиническое значение лучевых методов диагностики при бета-талассемии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2025; 106(6): 226–234. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-226-234>

**Для корреспонденции:** Теплякова Ольга Вячеславовна, e-mail: [oteplyakova69@gmail.com](mailto:oteplyakova69@gmail.com)

Статья поступила 08.10.2025

После доработки 29.11.2025

Принята к печати 29.12.2025

## Clinical Significance of Diagnostic Images in Beta-Thalassemia

Olga V. Teplyakova<sup>1,2</sup>, Elena Z. Eidlina<sup>2</sup>, Olga G. Tsvetkova<sup>2</sup>, Alexandr A. Zhilyakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, ul. Repina, 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

<sup>2</sup> Medical Association "New Hospital", ul. Zavodskaya, 29, Yekaterinburg, 620109, Russian Federation

**Olga V. Teplyakova**, Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Polyclinic Therapy, Ural State Medical University; Head of Center for Clinical Rheumatology, Medical Association "New Hospital";  
<https://orcid.org/0000-0003-2114-0419>

**Elena Z. Eidlina**, Radiologist, Medical Association “New Hospital”;  
<https://orcid.org/0009-0002-5047-8259>

**Olga G. Tsvetkova**, Rheumatologist, Medical Association “New Hospital”;  
<https://orcid.org/0009-0006-6301-9886>

**Alexandr A. Zhilyakov**, Student, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University;  
<https://orcid.org/0000-0002-5251-0411>

### Abstract

Thalassemias represent a heterogeneous group of autosomal recessive disorders resulting from reduced synthesis of alpha or beta hemoglobin chains causing structural abnormalities in red blood cells with their premature destruction accompanied by compensatory hyperplasia of bone marrow and extramedullary hematopoiesis. Frequent transfusions lead to iron overload affecting internal organs. The article presents a clinical case illustrating specific features of organ involvement and musculoskeletal system changes in a patient diagnosed with beta-thalassemia. Computed tomography revealed key findings including bone marrow hyperplasia, foci of extramedullary hematopoiesis, cardiomegaly as well as hepatomegaly with signs of hemosiderosis.

**Keywords:** thalassemia; thalassemia imaging; extramedullary hematopoiesis; hemosiderosis; iron-overload cardiomyopathy.

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

**For citation:** Teplyakova OV, Eidlina EZ, Tsvetkova OG, Zhilyakov AA. Clinical significance of diagnostic images in beta-thalassemia. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2025; 106(6): 226–234 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-226-234>

**For corresponding:** Olga V. Teplyakova, e-mail: [oteplyakova69@gmail.com](mailto:oteplyakova69@gmail.com)

Received October 8, 2025

Revised November 29, 2025

Accepted December 29, 2025

### Введение / Introduction

Талассемии – это гетерогенная группа ауто-сомно-рецессивных заболеваний, возникающих в результате снижения синтеза альфа- или бета-цепей гемоглобина, вследствие чего нарушается структура и функция эритроцитов. Бета-талассемия развивается из-за точечных мутаций в гене бета-глобина. Она делится на три категории в зависимости от зиготности мутации гена.

Гетерозиготная мутация (бета-плюс-талассемия) приводит к малой бета-талассемии, при которой бета-цепи производятся в недостаточном количестве. Она является легкой и обычно бессимптомной. Большая бета-талассемия вызывается гомозиготной мутацией (бета-ноль-талассемия) гена бета-глобина, что приводит к полному отсутствию бета-цепей. Состояние между этими двумя типами называется промежуточной бета-талассемией с легкими или умеренными клиническими симптомами.

Бета-талассемия наиболее распространена в средиземноморской популяции, хотя встречается также среди населения Юго-Восточной Азии и Африки. Распространенность в этих регионах может достигать 10% [1, 2]. На территории стран СНГ талассемии особенно часто отмечаются в Азербайджане (до 7–10% случаев среди населения отдельных районов, несколько реже – в Грузии, Армении, на Северном Кавказе (в Дагестане), в республиках Средней Азии [3].

Избыточные неспаренные альфа-глобиновые цепи при бета-талассемии агрегируют и образуют преципитаты, которые повреждают мембраны эритроцитов и приводят к внутрисосудистому гемолизу. Кроме того, преципитаты способны вызывать преждевременную гибель эритроидных клеток-предшественников, что сопровождается неэффективным эритропоэзом и в дальнейшем приводит к экстрамедуллярному расширению кровотока.

С практической точки зрения при бета-талассемии важно выделение трансфузионно-зависимой и трансфузионно-независимой форм [1, 2, 4]. Тяжелые формы заболевания часто требуют регулярных переливаний эритроцитарной массы с целью поддержания гемоглобина на уровне около 90–100 мг/л, что позволяет подавлять экстрамедуллярный гемопоэз (ЭМГ). Однако из-за частых гемотрансфузий происходит перегрузка организма железом. По наблюдениям отечественных ученых, накопление избыточного железа в организме сопровождается, в первую очередь, повреждением гипофиза с последующим вовлечением поджелудочной железы и далее миокарда [5]. В случае перегрузки железом показано использование хелатной терапии.

Пациентам с большой талассемией часто выполняют спленэктомию с целью ограничения числа необходимых переливаний эритроцитарной массы. Кроме того, данное оперативное вмешатель-

ство позволяет контролировать распространение экстрамедуллярного кроветворения.

У пациентов с бета-талассемией зачастую выявляется множество аномалий, которые могут быть связаны как непосредственно с самим заболеванием, так и с проводимым лечением [6, 7]. К примеру, тяжесть костных изменений зависит от подтипа талассемии, продолжительности заболевания, а также от трансфузионно-хелатной терапии [6].

Современная медицинская литература содержит ограниченное количество исследований, посвященных описанию радиологических изменений у больных талассемией. Представляем собственное клиническое наблюдение, иллюстрирующее особенности поражения внутренних органов и опорно-двигательного аппарата у пациента с диагнозом бета-талассемии. Пациент предоставил письменное информированное согласие на использование его анонимизированных медицинских данных для научных целей.

### Описание случая / Case report

Пациент – мужчина, этнический армянин, 2000 г.р. На момент осмотра возраст 24 года. Родился в срок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии у матери (гемоглобин 60–80 г/л). Роды были самостоятельными, срочными. Масса тела при рождении составила 3300 г, рост – 50 см. Раннее развитие протекало без особенностей, рос и развивался по возрасту, профилактические прививки получал согласно национальному календарю. Аллергологический и наследственный онкологический анамнез неотягощен.

### Анамнез заболевания

Пациент имеет многолетний анамнез бета-талассемии промежуточной формы. Первые клинические симптомы в виде бледности кожных покровов были замечены в возрасте 8 мес. Лабораторно выявлена анемия (гемоглобин 58 г/л), которая не поддавалась терапии витаминами В6, В12.

С учетом высокого уровня фетального гемоглобина (20,3%) в возрасте 4 лет впервые был заподозрен и установлен диагноз бета-гомозиготной талассемии, подтвержденный в специализированном гематологическом центре Республики Армения<sup>1</sup>. После проведения гемотрансфузии уровень гемоглобина повысился с 34 г/л до 57 г/л. В последующем часто выполнялись переливания эритроцитарной массы с заместительной целью. Со временем трансфузионная зависимость нарастала, достигнув частоты одного раза в неделю. Это при-

вело к развитию клинико-лабораторных признаков гиперспленизма – тромбоцитопении и лейкопении.

С 2005 г. в связи с нарастающей перегрузкой железом начата постоянная хелаторная терапия препаратом деферипрон. Данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости подтвердили наличие гепатоспленомегалии и лимфаденопатии, что в совокупности с нарастающей цитопенией послужило основанием для хирургического вмешательства. В 2006 г. пациенту выполнена спленэктомия. После операции трансфузионная потребность снизилась до одного раза в 3–4 мес и развились характерные аспленические тромбоцитоз и лейкоцитоз, в связи с чем назначена циторедуктивная терапия препаратом гидроксимочевина.

В последующие годы наблюдения на фоне основного заболевания и его терапии у пациента сформировались ожидаемые хронические осложнения. Так, в 2015 г. в общем анализе крови сохранялась умеренная анемия (гемоглобин 74 г/л) и высокий уровень ретикулоцитов (10,19%), что свидетельствует о напряженном, но неэффективном эритропоэзе. Характерными для аспленического статуса были выраженный тромбоцитоз ( $898 \times 10^9/\text{л}$ ) и лейкоцитоз ( $66,49 \times 10^9/\text{л}$ ). Биохимический анализ крови подтверждал тяжелую перегрузку железом (ферритин 1654 нг/мл) и связанный с ней цитолитический синдром: аламинотрансфераза (АЛТ) 62 Ед/л, аспарат-аминотрансфераза (АСТ) 63 Ед/л. Отмечалась смешанная гипербилирубинемия (общий билирубин 43 мкмоль/л, прямой – 11,1 мкмоль/л) как следствие гемолиза и поражения печени.

Пациент продолжал получать поддерживающую терапию, включающую трансфузии эритроцитарной массы, а также медикаментозное лечение по схеме: гидроксимочевина 500 мг/сут и деферипрон 500 мг/сут. Последняя плановая гемотрансфузия проведена в 2014 г. После смены места жительства в возрасте 24 лет (в 2024 г.) пациент наблюдается в гематологическом центре г. Екатеринбурга.

Данные визуализирующих исследований доступны нам начиная с марта 2025 г., когда пациент отметил появление респираторных жалоб, повышение температуры до субфебрильных цифр, нарастание слабости. 30 марта 2025 г. он обратился к терапевту, по направлению которого выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. По данным КТ с обеих сторон определялись сливные очаги и небольшие участки консолидации легочной ткани с понижением пневматизации вокруг по типу матового стекла, которые с учетом клинико-лабораторных данных были расценены как проявления пневмонии. Трахея и крупные бронхи не изменены. Плевральный выпот справа и слева с толщиной слоя до 24 мм.

<sup>1</sup> Подчеркнем, что Армения является одной из ведущих стран СНГ по распространенности талассемий [3].

Учитывая клиническую картину и данные КТ, пациент был госпитализирован в терапевтическое отделение 2 ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7» (г. Екатеринбург). По представленной выписке, состояние при поступлении расценено как средней тяжести. Кожные покровы бледные, температура тела 36,5 °С. При аускультации сердца тоны ясные, ритмичные, выраженная синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений 111 уд/мин). Печень пальпировалась на 2 см ниже края реберной дуги.

### Лабораторные исследования (31.03.2025 г.)

Общий анализ крови: тяжелая анемия (гемоглобин 53 г/л, эритроциты  $2,0 \times 10^{12}$ /л), выраженный лейкоцитоз (лейкоциты  $28,4 \times 10^9$ /л) и тромбоцитоз (тромбоциты  $481 \times 10^9$ /л).

Биохимический анализ крови: С-реактивный белок 88 мг/л, гипербилирубинемия за счет прямой фракции (общий билирубин 40,3 мкмоль/л, прямой – 23,8 мкмоль/л) и умеренный цитолитический синдром (АЛТ 125 Ед/л, АСТ 85 Ед/л).

### Инструментальные исследования (31.03.2025 г.)

Электрокардиография: синусовая тахикардия (96 уд/мин), признаки перегрузки левого предсердия.

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы, состояние после спленэктомии.

### Диагноз

В стационаре проводилось лечение по поводу основного диагноза: внебольничная полисегментарная двусторонняя пневмония, малый двусторонний гидроторакс, дыхательная недостаточность I степени.

Сопутствующий диагноз: бета-талассемия, промежуточная форма (D56.1).

Осложнения: вторичная перегрузка железом, состояние после спленэктомии от 2006 г. (аспленические лейкоцитоз и тромбоцитоз).

### Лечение

Больному проведена заместительная гемотрансфузия (эритроцитарная взвесь, 4 дозы), на фоне которой уровень гемоглобина повысился до 92 г/л. Назначены антибактериальные препараты (цефтриаксон, азитромицин), бронхолитическая и симптоматическая терапия. На фоне лечения наблюдалась выраженная положительная динамика с улучшением общего состояния и регрессом воспалительных изменений.

Пациент выписан 09.04.2025 г. в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по про-

должению наблюдения у гематолога. Хелаторная терапия была скорректирована со сменой препарата на деферазирокс.

### КТ органов грудной клетки и брюшной полости (30.03.2025 г.)

При описании результатов КТ от 30.03.2025 г. помимо инфильтративных изменений в легочной ткани врач-рентгенолог обнаружил ряд нестандартных отклонений, послуживших основанием для дальнейшего дообследования, в том числе 07.06.2025 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости и данный случай рассмотрен на специализированном клинко-рентгенологическом консилиуме.

**Костные структуры.** Позвоночник: неоднородное снижение плотности и трабекулярность структуры. Признаков переломов не выявлено (рис. 1). Ребра: с обеих сторон определяются множественные утолщения ребер с истончением кортикального слоя с эрозиями, периостальной реакцией и формированием мягкотканых инфильтратов по внутренней контуре (рис. 2). В остистом отростке позвонка С7 и в Th1, а также в левой ножке дуги с переходом на поперечный отросток определяются литические очаги с четкими контурами размерами до 14×8,8 мм в Th1 (рис. 3). Признаки ЭМГ в виде мягкотканых паравертебральных образований различного размера (рис. 4).

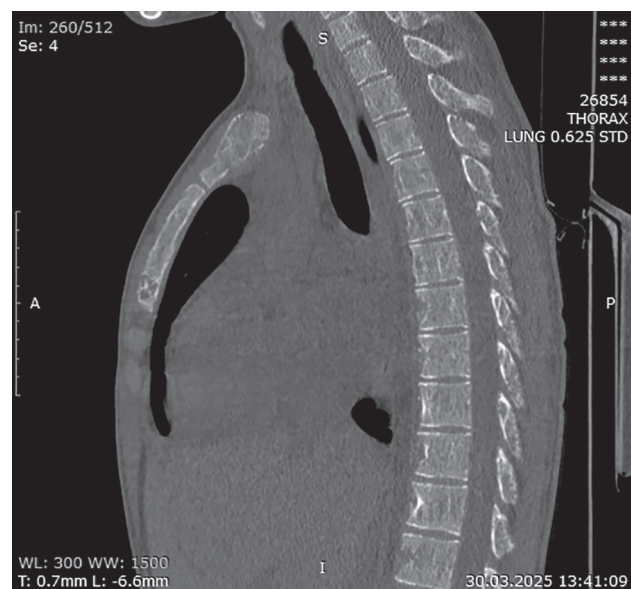


Рис. 1. КТ органов грудной клетки. Полосатый вид позвонков возникает из-за сочетания сохранившихся трабекул с трабекулами, резорбированными за счет увеличения объема костного мозга при талассемии

Fig. 1. Chest CT. The striated appearance of the vertebrae is due to the combination of preserved trabeculae with trabeculae resorbed as a result of increased bone marrow volume in thalassemia

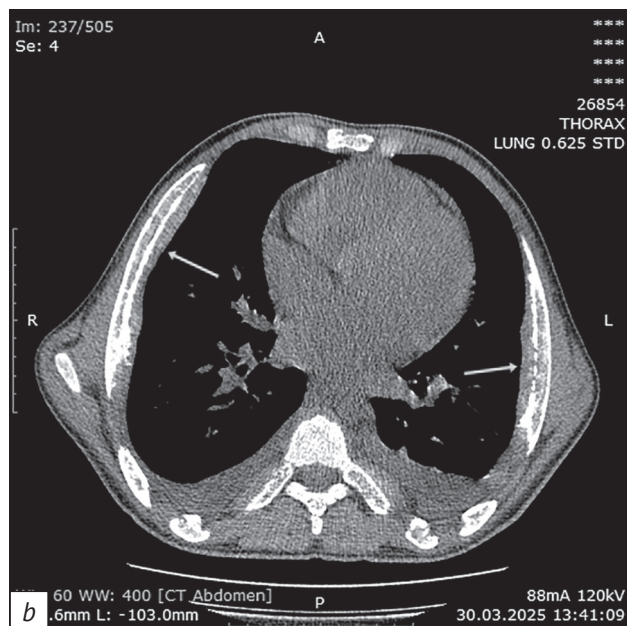
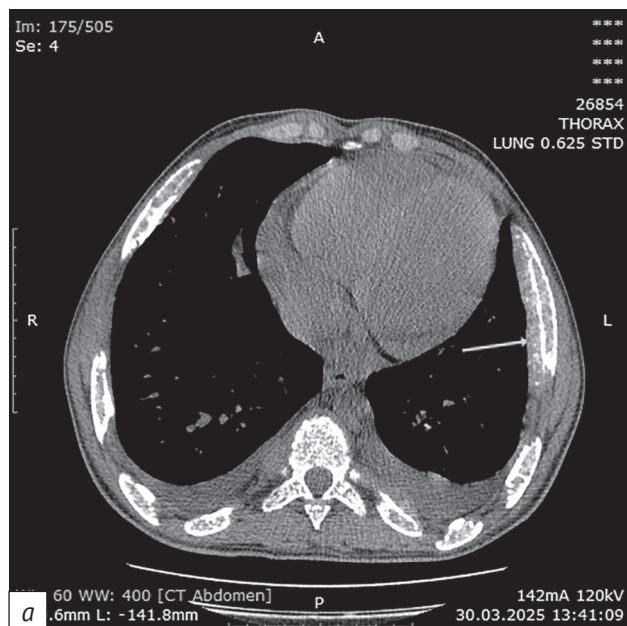


Рис. 2. КТ органов грудной клетки. С обеих сторон определяются множественные утолщения ребер с истончением кортикального слоя, эрозиями, периостальной реакцией и формированием мягкотканых инфильтратов по внутреннему контуру (стрелки), представляющие собой экстрамедуллярный гемопоэз (a, b)

Fig. 2. Chest CT. Multiple rib thickenings with cortical thinning, erosions, periosteal reaction, and the formation of soft tissue infiltrates along the inner contour (arrows) are seen on both sides, representing extramedullary hematopoiesis (a, b)

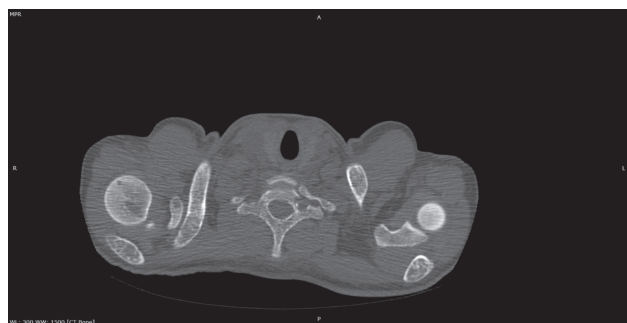


Рис. 3. КТ органов грудной клетки, аксиальный срез, костное окно. Изменения костной структуры (расширение костномозговых пространств, истончение и эрозирование кортикального слоя), характерные для гиперплазии костного мозга

Fig. 3. Chest CT, axial plane, bone window. Changes in bone structure (expansion of bone marrow spaces, thinning and erosion of the cortical layer) characteristic of bone marrow hyperplasia

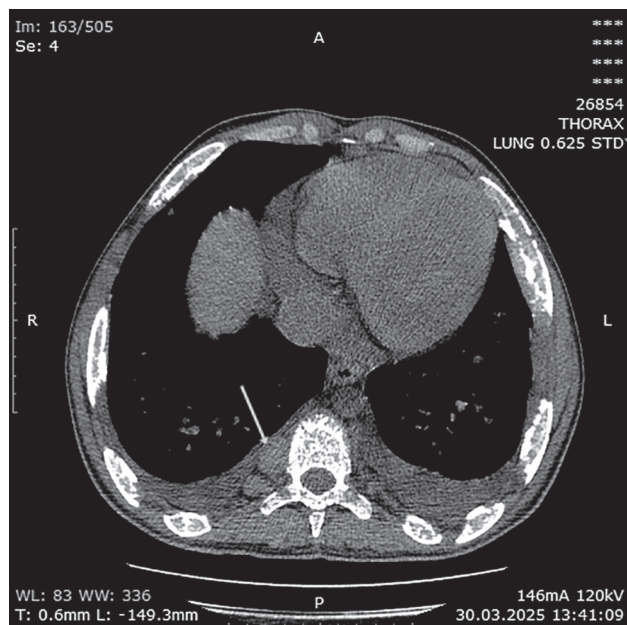


Рис. 4. КТ органов грудной клетки. Паравертебральные очаги экстрамедуллярного гемопоэза в виде мягкотканых паравертебральных образований различного размера (стрелка), выпот в полости перикарда

Fig. 4. Chest CT. Paravertebral foci of extramedullary hematopoiesis in the form of soft tissue paravertebral formations of varying sizes (arrow), effusion in the pericardial cavity

**Легкие.** С обеих сторон, больше в S5 и S9–10, определяются сливные очаги и небольшие участки консолидации легочной ткани с понижением пневматизации вокруг по типу матового стекла. Трахея и крупные бронхи не изменены. Плевральный выпот справа и слева до 24 мм (рис. 5). Средостение не расширено, в полости перикарда выпот, наибольший в нижних отделах (до 16 мм). Левые камеры сердца умеренно дилатированы, легочный ствол, восходящая аорта не расширены. Грудной отдел пищевода не изменен. Определяется еди-

ничный лимфоузел группы 4R до 11 мм, остальные внутригрудные и подмышечные лимфоузлы не увеличены.

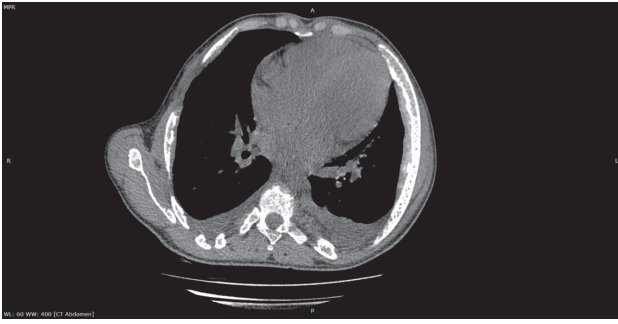


Рис. 5. КТ органов грудной клетки, аксиальный срез, мягкотканное окно. Визуализируется умеренная кардиомегалия с двусторонним плевральным выпотом. Отмечается очаг экстрамедуллярного кроветворения вдоль ребра

Fig. 5. Chest CT, axial plane, soft tissue window. Moderate cardiomegaly with bilateral pleural effusion is visualized. A focus of extramedullary hematopoiesis is noted along the rib

**Печень.** Аксиальные размеры печени увеличены, толщина 180 мм, плотность от +69 до +76 HU (рис. 6), плотность крови в сосудах +32 HU (анемия?). Состояние после спленэктомии.

**Заключение по результатам КТ.** При наличии клинично-лабораторных данных рентгенологическая картина вероятнее соответствует воспалительным изменениям в паренхиме легких, имеются признаки плеврального выпота и выпота в полости перикарда. Дилатация левых камер сердца. Увеличение единичных лимфоузлов средостения. Признаки ЭМГ. Увеличение нативной плотности печени (гемосидероз?). Состояние после спленэктомии.

### МРТ брюшной полости (07.06.2025 г.)

На аксиальных T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) (рис. 7, а) и T2-ВИ (рис. 7, б), а также на корональных T2-ВИ (рис. 7, с) выявляется единичное паравerteбральное образование солидной структуры, представляющее собой узел ЭМГ.

На T2-ВИ в сагиттальной плоскости (рис. 7, д) отмечается пресакральная гомогенная масса, сливающаяся с передней поверхностью крестца, представляющая собой результат гиперплазии костного мозга, выходящего за пределы губчатого вещества. На T2-ВИ в корональной (рис. 7, е) и T1-ВИ в аксиальной (рис. 7, ф) плоскостях визуализируется увеличенная печень со значительно сниженным сигналом, сопоставимым с тканью легкого, за счет отложения железа в рамках гемосидероза. Выпот в плевральных полостях на уровне среза базальных отделов легких не определяется.

**Заключение.** Гемосидероз печени. Признаки ЭМГ.

### Обсуждение / Discussion

Выявленные у пациента изменения можно отнести к двум группам: признаки компенсаторной

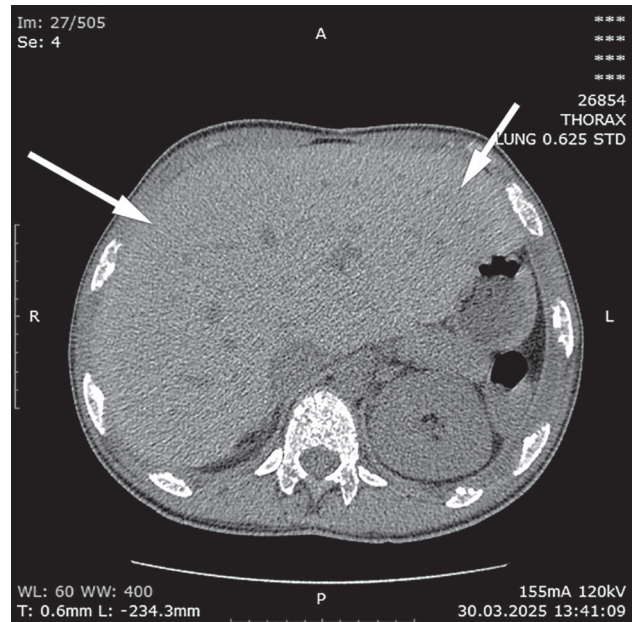


Рис. 6. КТ органов брюшной полости, аксиальный срез, мягкотканное окно. Стрелками обозначены края значительно увеличенной печени (гепатомегалия) с признаками гемосидероза. Состояние после спленэктомии

Fig. 6. Abdominal CT, axial plane, soft tissue window. Arrows indicate the edges of the significantly enlarged liver (hepatomegaly) with signs of hemosiderosis. Post-splenectomy status

гиперплазии костного мозга и признаки перегрузки организма железом.

Неэффективное кроветворение приводит к тяжелой анемии, которая, в свою очередь, ассоциируется с повышением уровня эритропоэтина, что сопровождается увеличением костного мозга в 15–30 раз. Кроме того, происходит преобразование желтого костного мозга в красный, что у пациентов с неконтролируемым заболеванием сопровождается расширением костномозгового пространства, истончением кортикальных и трабекулярных слоев, разрушением медуллярных трабекул и может являться причиной появления полосатого вида позвонков и развития вторичного остеопороза [6, 8, 9]. Позже могут возникнуть компрессионные переломы верхней и нижней замыкательных пластин. Перегрузка железом в результате множественных гемотрансфузий у пациентов с большой и промежуточной талассемией вызывает формирование грубых трабекул и метафизарную дисплазию. Эти осложнения имеют долгосрочные последствия в виде деформации костей, низкорослости, преждевременного закрытия зон роста. Кроме того, терапия токсичными хелаторами железа может привести к рахитоподобным костным поражениям, вальгусной деформации коленного сустава и уплощению тел позвонков [7].

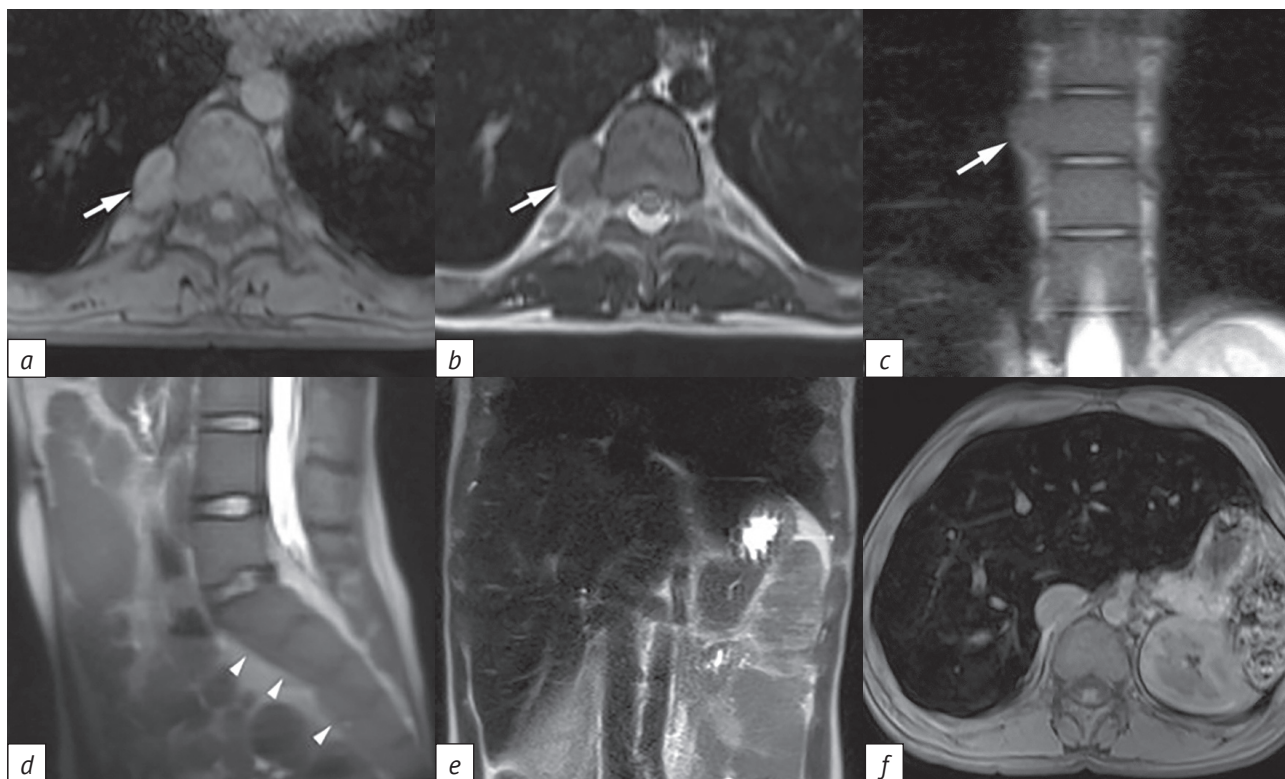


Рис. 7. МРТ брюшной полости. На аксиальных T1-ВИ (a) и T2-ВИ (b), а также на корональных T2-ВИ (c) отмечается единичное паравертебральное образование солидной структуры (стрелки), представляющее собой узел экстрамедуллярного гемопоэза. На T2-ВИ в сагиттальной плоскости (d) визуализируется пресакральная гомогенная масса, сливающаяся с передней поверхностью крестца, которая представляет собой результат гиперплазии костного мозга, выходящего за пределы губчатого вещества. На T2-ВИ в корональной (e) и T1-ВИ в аксиальной (f) плоскостях выявляется увеличенная печень со значительно сниженным сигналом, сопоставимым с тканью легкого, за счет отложения железа в рамках гемосидероза

Fig. 7. Abdominal MRI. Axial T1WI (a) and T2WI (b), as well as coronal T2WI (c) show a single paravertebral solid formation (arrows), representing a nodule of extramedullary hematopoiesis. Sagittal T2WI (d) visualizes a presacral homogeneous mass merging with the anterior surface of the sacrum, which is the result of bone marrow hyperplasia extending beyond the spongy bone. Coronal T2WI (e) and axial T1WI (f) reveal an enlarged liver with a significantly reduced signal, comparable to lung tissue, due to iron deposition within hemosiderosis

Для объяснения генеза очагов ЭМГ предложено несколько теорий. Наиболее убедительной является гипотеза перенаправленной дифференцировки. Согласно этой теории все ткани обладают стволовыми клетками, которые могут дедифференцироваться в гематоэтические предшественники. Миелостимулирующая теория приписывает развитие ЭМГ вовлечению эмбриональных участков гемопоэза. И наконец, в соответствии с теорией фильтрации возможно перемещение гематоэтических стволовых клеток в экстрамедуллярные структуры [10]. Оптимальные уровни гемоглобина, рекомендованные Международной федерацией талассемии, должны составлять не менее 90 г/л у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, более высокий уровень гемоглобина (110 г/л) рекомендован больным с кардиоваскулярной патологией. При низких уровнях гемоглобина часто возникают осложнения, преимущественно в виде ЭМГ [11]. ЭМГ наблюдается в условиях неэффективной функции костного мозга и встречается

при ряде злокачественных и доброкачественных гематологических заболеваний [12].

Очаги ЭМГ можно разделить на экстраоссальные и параоссальные (из-за грыжевого выпячивания костного мозга в окружающие ткани). Экстраоссальные, в свою очередь, могут быть гепатоспленическими и негепатоспленическими (кожа, желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути, паравертебральные области и т.д.). Наиболее распространенными местами ЭМГ являются печень, селезенка и лимфатические узлы [13]. Параоссальные очаги ЭМГ обычно возникают в грудном, а затем в поясничном отделах. Причина повышенной частоты расположения ЭМГ вокруг позвоночника, в частности на грудном уровне, неизвестна, но существует предположение о вытеснении костного мозга через тонкую кортикальную кость тел позвонков. Очаги ЭМГ выглядят как дольчатые мягкотканые массы заднего средостения, охватывающие задние сегменты ребер или, реже, передние концы ребер, а также пресакральную

область [14]. ЭМГ сопровождается расширением ребер, формированием кортикальных эрозий и появлением параоссалльных мягкотканых масс [15].

Из-за частых гемотрансфузий мы выявили у пациента признаки перегрузки железом. Кардиомиопатия с перегрузкой железом (КМПЖ), также известная как сердечный гемохроматоз, характеризуется аномальным накоплением железа в миокарде в связи с частыми переливаниями эритроцитарной массы без достаточного последующего хелатирования железа [16]. КМПЖ возникает, когда общая концентрация железа в организме увеличивается и в конечном итоге превосходит возможности нормальных систем транспорта и хранения, что приводит к внутриклеточному накоплению не связанного с трансферрином железа в сердечных тканях [17]. Не связанное с трансферрином железо поступает в кардиомиоциты в двухвалентной форме ( $Fe^{2+}$ ). Избыточное количество внутриклеточного свободного железа приводит к реакции, превращающей  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$ , тем самым генерируя избыточное количество активных форм кислорода, которые не могут быть адекватно нейтрализованы антиоксидантами. Эти свободные радикалы напрямую повреждают клеточные структуры и обуславливают развитие КМПЖ.

Клинические проявления КМПЖ, включая сердечную недостаточность и аритмию, совпадают с проявлениями миокардита, что в некоторых случаях затрудняет дифференциальную диагностику этих двух заболеваний [18]. В представленном случае с учетом клинических данных мы предполагаем, что кардиомегалия связана именно с гемохроматозом, поскольку другие причины крайне маловероятны. Доказать наличие КМПЖ возможно при проведении МРТ сердца [5, 19], но, к сожалению, соответствующая программа МРТ отсутствует в нашей клинике.

Также у нашего пациента выявлено наличие выпота в полости перикарда. Известно, что перикардальный выпот встречается не менее чем у трети больных талассемией [20]. Его развитие связывают с массивной перегрузкой железом, а также с возможностью ЭМГ в перикарде [21]. Реже в этиологии перикардального выпота может лежать гипотиреоз на фоне гемосидероза щитовидной железы, крайне редко наблюдается геморрагический перикардальный выпот. В ряде случаев объем жидкости может быть настолько велик, что приводит к развитию тампонады сердца [21].

Учитывая данные литературы о том, что легочная гипертензия развивается более чем у половины пациентов с талассемией и является основной причиной хронической сердечной недостаточности [20], мы прицельно оценивали полученные данные, однако признаков легочной гипертензии у пациента не обнаружили.

Не связанное с трансферрином железо может накапливаться и вызывать повреждение других органов, включая печень, эндокринные железы и дерму. Кроме того, печень как важная часть ретикулоэндотелиальной системы является распространенным местом ЭМГ, наиболее частым проявлением которого служит диффузная гепатомегалия. Однако вовлечение печени также может проявляться в виде единичных или множественных очаговых поражений. В представленном клиническом случае мы выявили признаки гемосидероза печени при проведении КТ, что было позже подтверждено данными МРТ.

Отметим, что именно перегрузка железом (гемосидероз) вследствие повторных гемотрансфузий и повышенного всасывания железа в кишечнике является основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с бета-талассемией [7].

Проведение нами МРТ более чем через 2 мес после первичного исследования преследовало две цели: доказать наличие гемосидероза печени (что достоверно невозможно при использовании методики КТ), а также оценить картину ЭМГ. Кроме того, поскольку в поле зрения попала часть органов грудной клетки, отсутствие плеврального выпота через 2 мес после КТ-исследования позволило нам сделать вывод о его парапневмоническом характере и об отсутствии связи его формирования с ЭМГ. Тем не менее, обсуждая данный клинический случай, подчеркнем, что плевральный выпот, ассоциированный с ЭМГ, является редким, хотя и зарегистрированным осложнением ЭМГ при промежуточной талассемии [20–22]. Большинство плевральных выпотов, описанных в литературе, имели односторонний характер, но J. Ibabao et al. опубликовали данные о возможности наличия массивных двусторонних выпотов [23].

## Заключение / Conclusion

Талассемия представляет собой динамически развивающееся заболевание, для которого характерен анемический синдром с усиленным эритропоэзом, который может сопровождаться гиперплазией костного мозга и возникновением очагов экстрамедуллярного кроветворения. В зависимости от частоты гемотрансфузий и адекватности хелатирования избыточного железа у пациентов могут наблюдаться признаки гемосидероза разных органов. Визуализация при талассемии также имеет динамический характер и соответствует клинической стадии заболевания. Выполнение КТ позволяет получить дополнительную информацию об адекватности проведения терапии. Таким образом, рентгенологи должны знать спектр изменений как при леченых, так и при недолеченных талассемических расстройствах.

## Литература [References]

- Vichinsky E, Cohen A, Thompson AA, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of nontransfusion-dependent thalassemia in the United States. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(7): e27067. <http://doi.org/10.1002/pbc.27067>.
- Jalil T, Yousafzai YM, Rashid I, et al. Mutational Analysis of beta thalassaemia by multiplex ARMS-PCR in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019; 31(1): 98–103.
- Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Финогенова Н.А. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009; 87(4): 46–50. [Lokhmatova ME, Smetanina NS, Finogenova NA. Epidemiology of hemoglobinopathies in Moscow. *Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky*. 2009; 87(4): 46–50 (in Russ).]
- He LN, Chen W, Yang Y, et al. Elevated prevalence of abnormal glucose metabolism and other endocrine disorders in patients with  $\beta$ -thalassemia major: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 6573497. <http://doi.org/10.1155/2019/6573497>.
- Сметанина Н.С., Терещенко Г.В., Красильникова М.В. и др. Оценка степени накопления железа у детей с трансфузионозависимой  $\beta$ -талассемией. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1): 42–8. <http://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-1-42-48>. [Smetanina NS, Tereshchenko GV, Krasilnikova MV, et al. Assessment of iron accumulation in children with transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016; 61(1): 42–8 (in Russ). <http://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-1-42-48>.]
- Hajimoradi M, Haseli S, Abadi A, Chalian M. Musculoskeletal imaging manifestations of beta-thalassemia. *Skeletal Radiol*. 2021; 50(9): 1749–62. <http://doi.org/10.1007/s00256-021-03732-9>.
- Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al (Eds). Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3<sup>rd</sup> ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014.
- Bedair EM, Helmy AN, Yakout K, Soliman AT. Review of radiologic skeletal changes in thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008; 6(Suppl 1): 123–6.
- Tyler P, Madani G, Chaudhuri R, Wilson L, Dick E. The radiological appearances of thalassaemia. *Clin Radiol*. 2006; 61(1): 40–52. <http://doi.org/10.1016/j.crad.2005.07.006>.
- Malla S, Razik A, Das CJ, et al. Marrow outside marrow: imaging of extramedullary haematopoiesis. *Clin Radiol*. 2020; 75(8): 565–78. <http://doi.org/10.1016/j.crad.2019.12.016>.
- Wanchaitanawong W, Tantiworawit A, Piriyaikhuntorn P, et al. The association between pre-transfusion hemoglobin levels and thalassemia complications. *Hematology*. 2021; 26(1): 1–8. <http://doi.org/10.1080/16078454.2020.1856513>.
- Barisas DAG, Choi K. Extramedullary hematopoiesis in cancer. *Exp Mol Med*. 2024; 56(3): 549–58. <http://doi.org/10.1038/s12276-024-01192-4>.
- Subahi EA, Ata F, Choudry H, et al. Extramedullary haematopoiesis in patients with transfusion dependent  $\beta$ -thalassaemia (TDT): a systematic review. *Ann Med*. 2022; 54(1): 764–74. <http://doi.org/10.1080/07853890.2022.2048065>.
- Zhu G, Wu X, Zhang X, et al. Clinical and imaging findings in thalassemia patients with extramedullary hematopoiesis. *Clin Imaging*. 2012; 36(5): 475–82. <http://doi.org/10.1016/j.clinimag.2011.11.019>.
- Takaldani AHS, Javanshir N, Honardoost H, Negaresh M. Extramedullary hematopoiesis in ribs and severe pulmonary hypertension disease following intermediate beta-thalassemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2023; 17(1): 503. <http://doi.org/10.1186/s13256-023-04257-6>.
- Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(13): 1001–12. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.083>.
- Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation*. 2011; 124(20): 2253–63. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050773>.
- Kosum P, Theerasuwipakorn N, Wicheantawatchai A, et al. Severe iron overload cardiomyopathy manifested as acute myocarditis: a case report. *Radiol Case Rep*. 2023; 19(1): 290–5. <http://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.10.020>.
- Сугак А.Г., Николаева Г.Н., Феоктисова Е.В. Патофизиология и диагностика кардиомиопатии при  $\beta$ -талассемии (обзор литературы). *Доктор.Ру*. 2015; 10(111): 57–61. [Sugak AG, Nikolaeva GN, Feoktissova EV. Pathophysiology and diagnosis of cardiomyopathy in patients with beta-thalassemia: literature review. *Doctor.Ru*. 2015; 10(111): 57–61 (in Russ).]
- Aessopos A, Tassiopoulos S, Farmakis D, et al. Extramedullary hematopoiesis-related pleural effusion: the case of beta-thalassemia. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81(6): 2037–43. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.01.026>.
- Mahadevan NR, Morgan EA, Mitchell RN. Case report and literature review: cardiac tamponade as a complication of pericardial extramedullary hematopoiesis. *Cardiovasc Pathol*. 2016; 25(5): 371–4. <http://doi.org/10.1016/j.carpath.2016.05.007>.
- Barakos GP, Papazafropoulou A, Mihos K, et al. A case of intrathoracic extramedullary hematopoiesis-associated pleural effusion in a beta-thalassemia intermedia patient and a short literature review. *SAGE Open Med Case Rep*. 2024; 12: 2050313X241305169. <http://doi.org/10.1177/2050313X241305169>.
- Ibabao J, Kassapidis S, Demetis S, et al. Bilateral pleural effusions in a beta-thalassemia intermedia patient with posterior mediastinal extramedullary hematopoietic masses. *Hemoglobin*. 1999; 23(3): 249–53. <http://doi.org/10.3109/03630269909005705>.



# Уникальное клиническое наблюдение уменьшения объема участков гетеротопической оссификации у ребенка с оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазией по данным мультиспиральной компьютерной томографии всего тела

**Гасымов Э.Г., Никишина И.П., Маткава В.Г., Смирнов А.В., Арсеньева С.В., Бланк Л.М.**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Минздрава России, Каширское ш., 34А, Москва, 115522, Российская Федерация

**Гасымов Эмиль Гадирович**, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Минздрава России;  
<https://orcid.org/0000-0001-6430-9590>

**Никишина Ирина Петровна**, к. м. н., заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Минздрава России;  
<https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

**Маткава Валерия Георгиевна**, мл. науч. сотр., врач-ревматолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Минздрава России;  
<https://orcid.org/0000-0002-3815-0608>

**Смирнов Александр Викторович**, д. м. н., вед. науч. сотр. лаборатории инструментальной диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Минздрава России;  
<https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

**Арсеньева Светлана Владимировна**, мл. науч. сотр., врач-ревматолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Минздрава России;  
<https://orcid.org/0000-0001-9803-0221>

**Бланк Леонид Михайлович**, заведующий отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Минздрава России;  
<https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>

## Резюме

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) представляет собой крайне редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Развитие ФОП обусловлено мутацией в гене *ACVR1*, который кодирует рецептор костного морфогенетического белка, что приводит к неконтролируемому формированию гетеротопических оссификатов (ГО) и вызывает неуклонное прогрессирование инвалидизации вплоть до полной утраты подвижности. Низкодозная мультиспиральная компьютерная томография (НДКТ) является «золотым стандартом» в получении информации по локализации и распространенности участков ГО. Помимо высокой разрешающей способности НДКТ метод позволяет с помощью специализированного программного обеспечения провести математическое измерение объемных параметров участков ГО, что может быть крайне полезно для мониторинга статуса заболевания и оценки прогрессирования патологического остеогенеза. В статье представлен клинический случай ФОП у 2-летнего ребенка, которому впервые в Российской Федерации проведена НДКТ всего тела с последующим подсчетом при помощи встроенного программного обеспечения общего объема участков ГО, визуализированных при выполнении исследования.

**Ключевые слова:** фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая; гетеротопическая оссификация; орфанное заболевание; мультиспиральная компьютерная томография всего тела; лучевая диагностика.

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

**Для цитирования:** Гасымов Э.Г., Никишина И.П., Маткава В.Г., Смирнов А.В., Арсеньева С.В., Бланк Л.М. Уникальное клиническое наблюдение уменьшения объема участков гетеротопической оссификации у ребенка с оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазией по данным мультиспиральной компьютерной томографии всего тела. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2025; 106(6): 235–242. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-235-242>

**Для корреспонденции:** Гасымов Эмиль Гадирович, e-mail: [Gasymoveg@gmail.com](mailto:Gasymoveg@gmail.com)

Статья поступила 24.10.2025

После доработки 19.11.2025

Принята к печати 29.12.2025

# A Unique Clinical Case of Heterotopic Ossification Volume Reduction in a Child with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Based on Whole-Body Multislice Computed Tomography

**Emil G. Gasymov, Irina P. Nikishina, Valeriia G. Matkava, Alexander V. Smirnov, Svetlana V. Arsenyeva, Leonid M. Blank**

*Nasonova Research Institute of Rheumatology,  
Kashirskoe shosse, 34A, Moscow, 115522, Russian Federation*

**Emil G. Gasymov**, Radiologist, Department of Radiation Diagnostics, Nasonova Research Institute of Rheumatology;  
<https://orcid.org/0000-0001-6430-9590>

**Irina P. Nikishina**, Cand. Med. Sc., Head of Laboratory of Pediatric Rheumatic Diseases, Nasonova Research Institute of Rheumatology;  
<https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

**Valeriia G. Matkava**, Junior Researcher, Rheumatologist, Nasonova Research Institute of Rheumatology;  
<https://orcid.org/0000-0002-3815-0608>

**Alexander V. Smirnov**, Dr. Med. Sc., Leading Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Nasonova Research Institute of Rheumatology;  
<https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

**Svetlana V. Arsenyeva**, Junior Researcher, Rheumatologist, Nasonova Research Institute of Rheumatology;  
<https://orcid.org/0000-0001-9803-0221>

**Leonid M. Blank**, Head of Department of Radiation Diagnostics, Radiologist, Nasonova Research Institute of Rheumatology;  
<https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>

## Abstract

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is an extremely rare genetic disorder inherited in an autosomal dominant manner. The FOP development is caused by a mutation in the ACVR1 gene, which encodes a receptor for bone morphogenetic protein, leading to uncontrolled formation of heterotopic ossifications (HO) and causing complete immobility of the patient. Low-dose multislice computed tomography (LDCT) is considered a “gold standard” for assessing the localization and extent of HO lesions. In addition to its high spatial resolution, LDCT combined with specialized software enables quantitative volumetric measurement of HO areas, which can be extremely valuable for monitoring disease progression. We present a clinical case of FOP in a 2-year-old child, for whom whole-body LDCT was performed for the first time in the Russian Federation, followed by calculation of the total HO volume visualized during examination using integrated software tools.

**Keywords:** fibrodysplasia ossificans progressiva; heterotopic ossification; orphan disease; low-dose multislice computed tomography; radiation diagnostics.

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

**For citation:** Gasymov EG, Nikishina IP, Matkava VG, Smirnov AV, Arsenyeva SV, Blank LM. A unique clinical case of heterotopic ossification volume reduction in a child with fibrodysplasia ossificans progressiva based on whole-body multislice computed tomography. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2025; 106(6): 235–242 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-235-242>

**For corresponding:** Emil G. Gasymov, e-mail: [Gasymoveg@gmail.com](mailto:Gasymoveg@gmail.com)

*Received October 24, 2025*

*Revised November 19, 2025*

*Accepted December 29, 2025*

## Введение / Introduction

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) представляет собой редкое и тяжелое генетическое заболевание, обусловленное мутацией с усилением функции в гене, кодирующем рецептор активина А 1-го типа (ACVR1), что приводит к развитию участков гетеротопической оссификации (ГО) в мышечной ткани, связках, сухожилиях, апоневрозах [1, 2]. Помимо этого ФОП характеризуется определенными фенотипическими стигматами, такими как мальформация боль-

ших пальцев стоп (патогномоничный признак), периферические остеохондромы длинных трубчатых костей, аномалия шейного отдела позвоночника. Изначально участки ГО, как правило, локализуются в тканях, расположенных в непосредственной близости от осевого скелета, однако по мере прогрессии заболевания появляются и в периферических областях [1, 3]. Низкодозная мультиспиральная компьютерная томография (НДКТ) всего тела является эффективным методом мониторинга ГО, однако до настоящего времени публикаций, посвя-

щенных использованию данного метода, крайне мало, особенно у детей раннего возраста.

ФОП требует тщательной дифференциальной диагностики, в особенности на ранних стадиях, когда признаки ГО могут быть расценены неправильно. Одной из наиболее серьезных и часто встречающихся диагностических ошибок является неверная интерпретация воспалительных инфильтратов или начальных очагов оссификации как злокачественных новообразований мягких тканей, включая саркомы или остеосаркомы. В таких случаях нередко предпринимается попытка биопсии, которая при ФОП категорически противопоказана, поскольку может спровоцировать стремительный рост новых очагов ГО в области вмешательства [4–6].

Особое внимание при дифференциальной диагностике необходимо уделять прогрессирующей костной гетероплазии – редкому наследственному заболеванию, которое также сопровождается образованием гетеротопической костной ткани. В отличие от ФОП, прогрессирующая костная гетероплазия обусловлена мутацией в гене *GNAS* и характеризуется преимущественным вовлечением кожных и подкожных структур с началом оссификации с дермальных слоев, без характерной врожденной деформации первых пальцев стоп [7].

НДКТ позволяет получить детальную информацию по локализации и распространенности участков ГО. Помимо этого, высокая разрешающая способность и возможность волюметрического измерения объемных параметров ГО делают НДКТ «золотым стандартом» исследования на более поздних стадиях заболевания. Плюсом данного метода лучевой диагностики служит высокая скорость исследования, позволяющая быстро отсканировать зону исследования большой протяженности. Это крайне важно у детей раннего возраста, не воспринимающих команд и не воспроизводящих их впоследствии при сканировании, что затрудняет интерпретацию и анализ полученных изображений вследствие выраженных двигательных артефактов [8–10]. Обратной стороной метода является лучевая нагрузка, однако возможно ее снижение путем применения встроенных педиатрических протоколов сканирования, а также снижения напряжения и силы тока рентгеновской трубки [2, 11]. С использованием специализированного программного обеспечения возможен количественный анализ – автоматизированное измерение объема гетеротопической костной ткани, что особенно ценно для динамического наблюдения за прогрессированием заболевания и оценки эффективности проводимой терапии [8].

Клиническая картина ФОП характеризуется постепенным образованием ГО в мягких тканях, что приводит к прогрессирующему ограничению

подвижности и неуклонному развитию тяжелой инвалидизации. Самым ранним и патогномичным признаком заболевания является врожденная деформация первого пальца стопы, выявляемая почти у всех пациентов. Первые проявления ФОП обычно возникают в раннем детском возрасте в виде болезненных узлов или припухлостей в области шеи и спины («вспышек»), которые впоследствии превращаются в участки костной ткани. По мере прогрессирования ГО формируются в соответствии с характерными анатомо-топографическими и временными закономерностями, распространяясь, как правило, от головы к конечностям и от проксимальных отделов к дистальным. Наиболее ранние зоны поражения – шея, позвоночник и плечевой пояс, что быстро приводит к ограничению движений в шейном отделе [1–3]. Для ФОП типичны и другие фенотипические стигматы: периферические остеохондромы длинных трубчатых костей и аномалии шейного отдела позвоночника (синостоз, укорочение сегмента), которые ограничивают подвижность шеи еще до появления оссификатов [12]. Диагноз ФОП можно заподозрить по характерной клинической картине и подтвердить молекулярно-генетическим исследованием с выявлением мутации в гене *ACVR1*.

Принято считать, что ГО имеет необратимый характер и с течением времени может только усугубляться вплоть до феномена, известного под названием «болезни второго скелета», в связи с чем все разрабатываемые методы фармакотерапии нацелены на предотвращение формирования новых очагов оссификации. Мы приводим уникальный опыт выполнения НДКТ всего тела 2-летнему ребенку с ФОП с последующим измерением при помощи встроенного программного обеспечения общего объема всех визуализированных на момент исследования участков ГО.

### Описание случая / Case report

Пациент Г., 2 года, поступил в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой с жалобами на ригидность шейного отдела позвоночника, отечность паравертебральных мягких тканей в области шейного и поясничного отделов позвоночника.

Из анамнеза известно, что в январе 2022 г. после падения в мягких тканях в области шейного и поясничного отделов позвоночника появились болезненные припухлости, которые сопровождались постепенным нарастанием ограничения движений в шейном отделе позвоночника и распространялись на нижележащие отделы, в том числе на поясничную область. Онкологом по месту жительства был заподозрен лимфаденит, назначена симптоматическая терапия без эффекта. На протяжении 4 мес ребенок обследовался в нескольких медицинских учреждениях (в т.ч. федерального

уровня), в которых после проведения магнитно-резонансной томографии с контрастированием была заподозрена соединительнотканная опухоль. Пациенту была выполнена биопсия «новообразования» поясничной области и предположен диагноз *NTRK*-перестроенной веретеновидноклеточной опухоли, однако последующее генетическое исследование на наличие мутаций в гене *NTRK1* дало отрицательный результат.

В апреле 2022 г. проведена консультация в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Обратили на себя внимание мальформация больших пальцев стоп, укорочение больших пальцев кистей, функциональное ограничение в шейном отделе позвоночника, очаги активной фибродисплазии в мягких тканях шеи с распространением в поясничную область, на основании чего клинически диагноз ФОП не вызывал сомнений. В связи с наличием активных очагов фибродисплазии в области спины и угрозой блокировки плечевого сустава на амбулаторном этапе назначены пролонгированная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и кратковременный курс глюкокортикоидов из расчета 1 мг/кг по преднизолону.

Ребенок был впервые госпитализирован в детское ревматологическое отделение НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в июне 2022 г. В стационаре выполнена **рентгенография** стоп и коленных суставов (рис. 1), по данным которой выявлены аномалии первых пальцев стоп (укорочение с фор-

мированием вальгусной девиации) и признаки костно-хрящевых экзостозов в области проксимальных метаэпифизов большеберцовых костей (периферические остеохондромы).

Для полной визуализации всех участков ГО, их дальнейшего волюметрического измерения и подсчета общего объема принято решение о проведении **НДКТ всего тела** (рис. 2). Использовали 128-срезовый компьютерный томограф General Electric Revolution Evo (США). За основу, с последующим внесением корректировок, была взята стандартная встроенная программа сканирования для детей. Выставлены следующие параметры: напряжение 100 кВ, сила тока 85 мА, толщина среза 1,25 мм. Общая доза облучения составила 4,9 мЗв.

На рабочей станции General Electric при помощи встроенной программы для просмотра изображений формата DICOM PACS Volume Viewer проведено посрезовое выделение всех участков ГО с учетом анатомических областей с последующей их **сегментацией и измерением объема** (рис. 3). По результатам подсчета общий объем участков ГО в области шеи составил 0,269 см<sup>3</sup>, в грудной области – 1,4 см<sup>3</sup>, в поясничной – 0,316 см<sup>3</sup>. Общий объем участков ГО в мягких тканях ребенка на момент исследования составил 1,985 см<sup>3</sup>.

Ультразвуковое исследование тазобедренных и голеностопных суставов выявило синовиты, что в сочетании с клиническими проявлениями (деформация коленных суставов, сглаженность контуров голеностопных суставов, ограничение внутренней

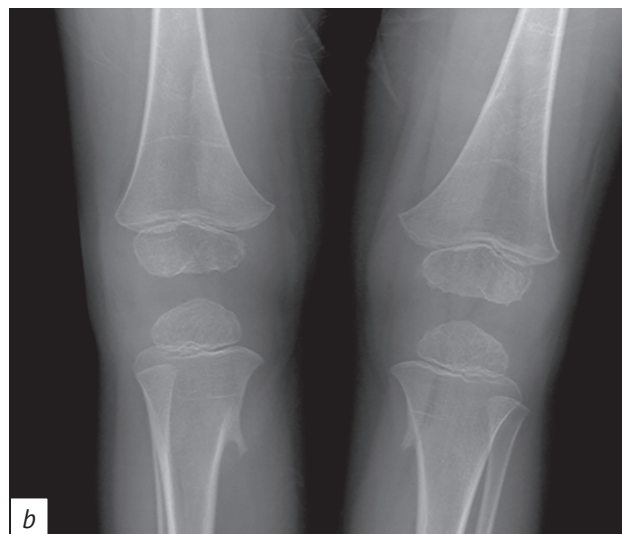


Рис. 1. Результаты рентгенографии:

*a* – дистальные отделы стоп в прямой проекции, визуализируется аномалия развития первых пальцев обеих стоп в виде клинодактилии, а также деформации проксимальных фаланг; *b* – коленные суставы в прямой проекции, определяются периферические остеохондромы в области проксимальных метаэпифизов большеберцовых костей

Fig. 1. Radiographic imaging:

*a* – distal feet in a frontal plane, showing a developmental anomaly of the first toes of both feet in the form of clinodactyly, as well as deformities of the proximal phalanges; *b* – knee joints in a frontal plane, showing peripheral osteochondromas in the area of the proximal tibial metaepiphyses

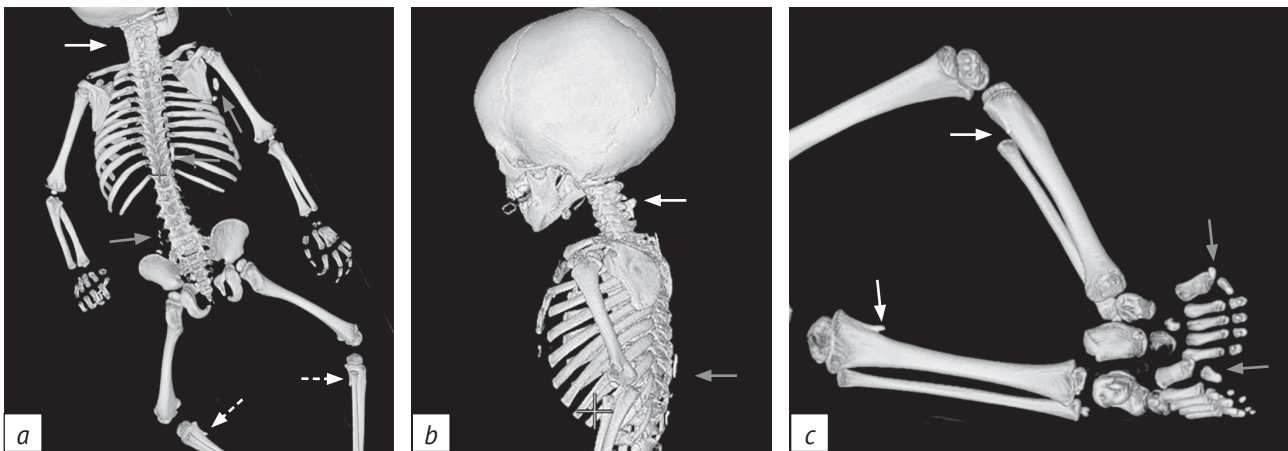


Рис. 2. Результаты низкодозовой мультиспиральной компьютерной томографии всего тела (3D-реконструкция):

*a* – визуализируются характерные проявления оссифицирующей фибродисплазии, в числе которых анкилозы межпозвоночных суставов (сплошная белая стрелка), участки гетеротопической оссификации (ГО) (серые стрелки), периферические остеохондромы (пунктирные белые стрелки); *b* – анкилоз межпозвоночных суставов шейного отдела позвоночника (белая стрелка), участки ГО в структуре длиннейших мышц груди (серая стрелка); *c* – периферические остеохондромы в области проксимальных метаэпифизов большеберцовых костей (белые стрелки), мальформация первых пальцев стоп по типу клинодактилии (серые стрелки)

Fig. 2. Whole body low-dose multislice computed tomography scans (3D reconstruction):

*a* – characteristic manifestations of fibrodysplasia ossificans are visualized, including ankylosis of the intervertebral joints (solid white arrow), areas of heterotopic ossification (HO) (gray arrows), and peripheral osteochondromas (dashed white arrows); *b* – ankylosis of the intervertebral joints of the cervical spine (white arrow), areas of HO in the structure of the longissimus thoracic muscles (gray arrow); *c* – peripheral osteochondromas in the area of the proximal tibial metaepiphyses (white arrows), malformation of the first toes, such as clinodactyly (gray arrows)



Рис. 3. Результаты низкодозовой мультиспиральной компьютерной томографии. При помощи встроенного инструмента проведено мануальное выделение участка гетеротопической оссификации (ГО):

*a* – аксиальный срез, костное окно, визуализируется участок ГО в структуре правой трапециевидной, малой ромбовидной мышц, а также ременной мышцы шеи; *b* – ранее выделенный участок ГО сегментирован, вырезана область исследования вне зоны интереса; *c* – автоматический подсчет объема участка ГО с учетом толщины среза

Fig. 3. Low-dose multislice computed tomography scans. Using the integrated tool, a heterotopic ossification (HO) area was manually identified:

*a* – axial slice, bone window, visualizing the HO area in the structure of the right trapezius, rhomboid minor, and splenius muscles; *b* – the previously identified HO area is segmented, and the study area outside the region of interest is excised; *c* – automatic calculation of the HO area volume based on the slice thickness

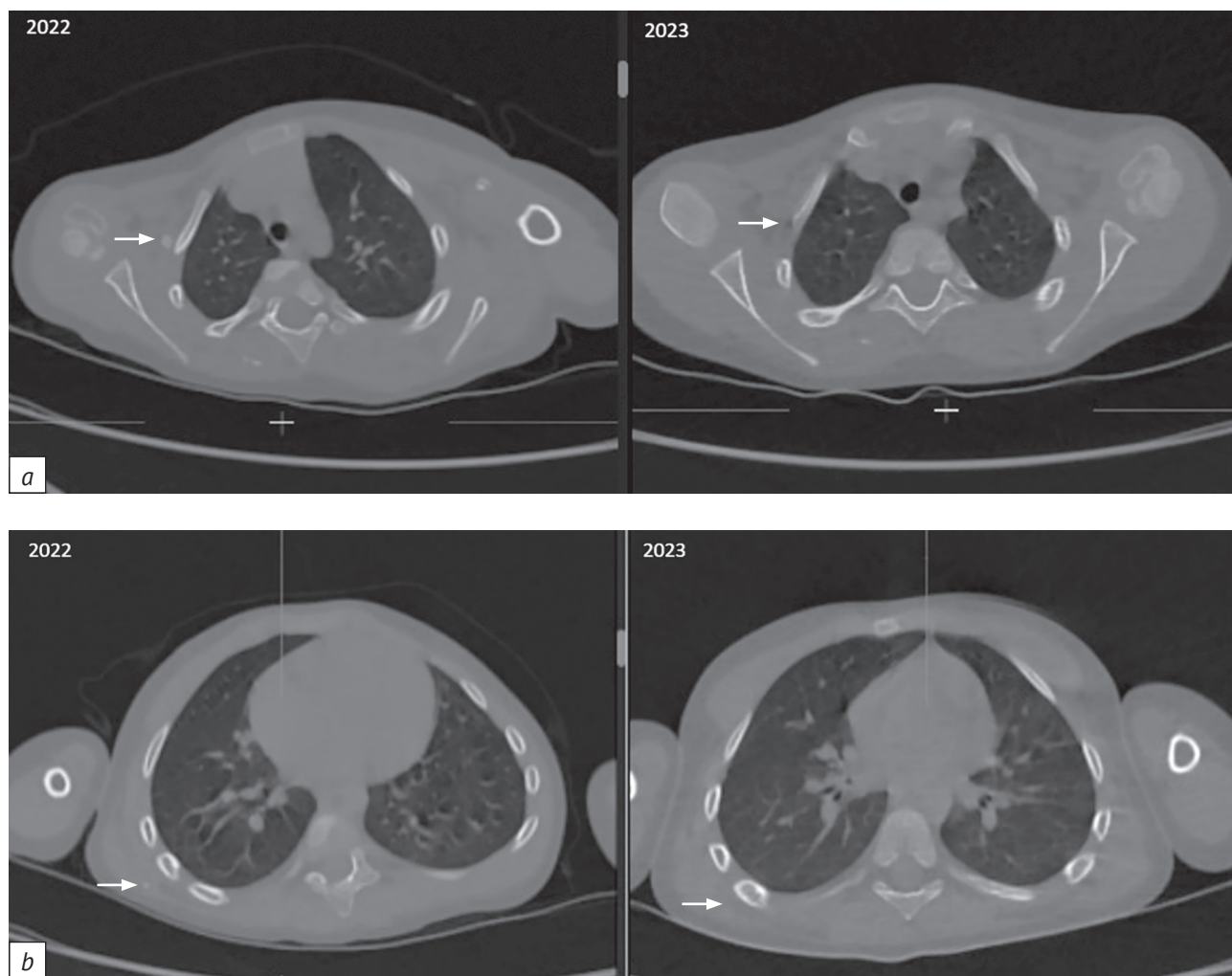
ротации тазобедренных суставов, ограничение сгибания, разгибания и ротации в шейном отделе позвоночника) позволило в качестве «конкурирующего» обосновать диагноз ювенильного хронического артрита (M08.3). Это существенно облегчает назначение противовоспалительной терапии, используемой в рутинной клинической практике в ревматологии и не имеющей зарегистрированных показаний для лечения ФОП. В связи с непрерывно

прогрессирующей активностью заболевания, значительным нарушением самообслуживания из-за тотального отсутствия объема движений в шейном отделе позвоночника и выраженного ограничения движений в плечевых суставах, недостаточным эффектом от длительного приема НПВП и глюкокортикоидов *per os* возникла необходимость в усилении терапии за счет ингибитора янус-киназы (janus kinase, JAK) – тофацитиниба.

Врачебным консилиумом НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой обоснована возможность применения препаратов из группы ингибиторов JAK (учитывая наличие официально зарегистрированных показаний к применению у детей и подростков с полиартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита). На фоне терапии удалось купировать активность «вспышки» в области шейного отдела позвоночника и сохранить приемлемый объем движений в области правого плечевого сустава. В июле и августе 2022 г. пациент перенес травму с рассечением мягких тканей в области лба и переломом костей предплечья правой руки, что

не спровоцировало образования новых узлов фибродисплазии.

При повторной госпитализации в сентябре 2023 г. выполнена **НДКТ для оценки динамики** (рис. 4). В результате подсчета объема участков ГО отмечена положительная динамика вследствие рассасывания ГО в области бокового отрезка I ребра справа, а также в правой подлопаточной области. Помимо этого определялось уменьшение размеров очага ГО в структуре широчайшей мышцы спины справа, причем в структуре левой большой круглой мышцы отмечено появление нового участка ГО.



**Рис. 4.** Результаты низкодозовой компьютерной томографии в динамике. Аксиальный срез на уровне органов грудной клетки, костное окно:  
*a* – в исследовании 2022 г. в области бокового отрезка I ребра справа визуализируется участок гетеротопической оссификации (ГО) (стрелка), регрессировавший и не обнаруженный при последующем исследовании 2023 г.; *b* – в исследовании 2022 г. справа в структуре волокон широчайшей мышцы спины визуализируется участок ГО (стрелка), регрессировавший и не обнаруженный при последующем исследовании 2023 г.

**Fig. 4.** Low-dose computed tomography scans in dynamics. Axial slice at the chest level, bone window:  
*a* – in the 2022 study, an area of heterotopic ossification (HO) (arrow) is visualized in the lateral segment of the first rib on the right; this area regressed and was not detected in the subsequent study in 2023; *b* – in the 2022 study, an area of HO (arrow) is visualized in the structure of the fibers of the latissimus dorsi muscle on the right; this area regressed and was not detected in the subsequent study in 2023

## Обсуждение / Discussion

ФОП является одним из самых сложных орфанных заболеваний для диагностики и ведения. Его редкость, маскировка под распространенные ортопедические состояния, низкая настороженность специалистов и отсутствие стандартов лечения делают ФОП «трижды орфанным» заболеванием. Врожденная деформация первых пальцев стоп – патогномоничный признак, который нередко ошибочно трактуется как *hallux valgus*, в связи с чем диагностика часто затягивается, а инвазивные манипуляции (инъекции, операции, биопсии) провоцируют прогрессирование патологии [13, 14].

Приведенный клинический случай демонстрирует сложности диагностики на ранних этапах и значимость НДКТ всего тела. Выполненное впервые в России волюметрическое измерение позволило количественно оценить объем ГО и выявить не только отсутствие новых, но и частичное уменьшение некоторых уже существующих очагов. Это подчеркивает потенциал обратимого ремоделирования костной ткани на фоне своевременной противовоспалительной и таргетной терапии [15]. Отсутствие новых участков после перенесенных травм (что общепризнанно является основным триггером образования ГО) позволяет рассчитывать на возможность снижения реактивности тканей на фоне системного противовоспалительного лечения. Можно предположить, что наше уникальное наблюдение регресса патологических оссификатов объясняется ранним возрастом пациента, в котором процессы костного метаболизма чрезвычайно лабильны, – что, однако, не помешало формированию очагов ГО уже к 2-летнему возрасту ребенка.

Разнонаправленная динамика ГО, зафиксированная при проведении повторной НДКТ через год (уменьшение отдельных очагов при одновременном появлении нового участка ГО), не является внутренним противоречием, а отражает естественное течение ФОП, для которого характерны как формирование новых очагов, так и уплотнение ранее сформированных оссификатов в разные периоды заболевания. Представленное наблюдение остается уникальным прежде всего из-за возраста пациента и ранее не описанных у детей столь раннего возраста количественно подтвержденных изменений объема (в том числе с фиксацией феномена рассасывания) отдельных очагов ГО. При этом, несмотря на совпадение по времени регресса части оссификатов с проведением противовоспалительной/таргетной терапии, мы не можем однозначно подтвердить причинно-следственную связь между уменьшением конкретного очага ГО и применением патогенетического лечения. Данный феномен требует

дальнейшего изучения и накопления наблюдений, хотя нельзя исключить потенциальное опосредованное влияние ингибирования сигнальных путей JAK/STAT на процессы ремоделирования костной ткани при ФОП.

НДКТ в режиме «все тело» с последующим объемным анализом может служить объективным инструментом динамического наблюдения, а дальнейшее расширение данных поможет оптимизировать диагностику и терапию этой редкой патологии. Обратной стороной измерения объема участков ГО является высокая трудоемкость процесса, обусловленная необходимостью поиска и посрезового выделения каждой отдельной зоны интереса с последующей их сегментацией. Длительность измерения напрямую зависит от количества очагов ГО, потребности в расчете объема с учетом конкретных анатомических областей.

В частности, в нашем наблюдении измерение проводилось с учетом анатомических областей, в которых на момент исследования были обнаружены ГО. В случае наличия точных анамнестических данных (травмы, внутримышечные инъекции, стоматологические и хирургические манипуляции), подкрепленных клинической картиной воспалительного инфильтрата в мягких тканях с последующей трансформацией в новый участок ГО, динамическая оценка по данным НДКТ не вызывает сомнений. Однако следует учесть, что метод волюметрического измерения позволяет объективно оценить увеличение размеров уже ранее выявленных очагов ГО. С целью сокращения дозы лучевой нагрузки возможно применение встроженных протоколов сканирования для детей, а также мануальное снижение напряжения и силы тока рентгеновской трубки.

## Заключение / Conclusion

НДКТ всего тела у пациентов с ФОП является полезным диагностическим инструментом, позволяющим не только выявить абсолютно все участки ГО в мягких тканях на момент исследования, но и провести их объемное измерение. Последнее важно в динамической оценке прогрессирования ФОП, так как при должном подходе к исследованию практически полностью исключается человеческий фактор, а также снижается вероятность ошибки благодаря возможности получения конкретного числового значения.

Представленный клинический случай подтверждает важность ранней верификации диагноза редкого и малоизвестного широкому кругу врачей тяжелого генетического заболевания, мультидисциплинарного взаимодействия и осторожного отношения к инвазивным вмешательствам у пациентов с ФОП.

## Литература [References]

1. Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22(1): 191–205. <http://doi.org/10.1016/j.berh.2007.11.007>.
2. Pignolo RJ, Kaplan FS, Xu M, et al. The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: a prospective, global, 36-month study. *Genet Med*. 2019; 21(3): 553–61. <http://doi.org/10.1038/s41436-018-0137-8>.
3. Антелава О.А., Никишина И.П., Гусева И.А. и др. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. *Русский медицинский журнал*. 2015; 23(7): 415–20. [Antelava OA, Nikishina IP, Guseva IA, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Russian Medical Journal*. 2015; 23(7): 415–20 (in Russ).]
4. Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. *Dis Model Mech*. 2012; 5(6): 756–62. <http://doi.org/10.1242/dmm.010280>.
5. Kaliya-Perumal AK, Carney TJ, Ingham PW. Fibrodysplasia ossificans progressiva: current concepts from bench to bedside. *Dis Model Mech*. 2020; 13(9): dmm046441. <http://doi.org/10.1242/dmm.046441>.
6. Cholok D, Chung MT, Ranganathan K, et al. Heterotopic ossification and the elucidation of pathologic differentiation. *Bone*. 2018; 109: 12–21. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2017.09.019>.
7. Kaplan FS, Shore EM. Progressive osseous heteroplasia. *J Bone Miner Res*. 2000; 15(11): 2084–94. <http://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.11.2084>.
8. Warner SE, Smith AJ, Hsiao EC, et al. Whole-body computed tomography versus dual-energy X-ray absorptiometry for assessing heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Calcif Tissue Int*. 2021; 109(6): 615–25. <http://doi.org/10.1007/s00223-021-00877-6>.
9. Carvalho DR, Farage L, Martins BJ, Speck-Martins CE. Craniofacial findings in fibrodysplasia ossificans progressiva: computerized tomography evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011; 111(4): 499–502. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.12.002>.
10. Reinig JW, Hill SC, Fang M, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: CT appearance. *Radiology*. 1986; 159(1): 153–7. <http://doi.org/10.1148/radiology.159.1.3952301>.
11. Bauer AH, Bonham J, Gutierrez L, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings. *Skeletal Radiol*. 2018; 47(8): 1043–50. <http://doi.org/10.1007/s00256-018-2889-5>.
12. Morales-Piga A, Bachiller-Corral J, González-Herranz P, et al. Osteochondromas in fibrodysplasia ossificans progressiva: a widespread trait with a streaking but overlooked appearance when arising at femoral bone end. *Rheumatol Int*. 2015; 35(10): 1759–67. <http://doi.org/10.1007/s00296-015-3301-6>.
13. De Brasi D, Minguez B, Gaeta V, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a challenging diagnosis. *Genes*. 2021; 12(8): 1187. <http://doi.org/10.3390/genes12081187>.
14. Кораблева Н.Н., Берестнев Е.В., Киселев С.М., Чипсанова Н.Ф. Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая: литературный обзор и описание клинического случая. *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21(6S): 558–69. <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2482>. [Korableva NN, Berestnev EV, Kiselyov SM, Chipsanova NF. Fibrodysplasia ossificans progressiva: literature review and case report. *Current Pediatrics*. 2022; 21(6S): 558–69 (in Russ). <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2482>.]
15. Nikishina IP, Arsenyeva SV, Matkava VG, et al. Successful experience of tofacitinib treatment in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023; 21(1): 92. <http://doi.org/10.1186/s12969-023-00856-1>.



# Обзор современных методов диагностики рака легких с помощью радиогеномики

**Павлов В.А., Шариати Ф.**

ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»,  
ул. Политехническая, 29, лит. Б, Санкт-Петербург, 195251, Российская Федерация

**Павлов Виталий Александрович**, к. т. н., доцент Высшей школы прикладной физики и космических технологий Института электроники и телекоммуникаций ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»;  
<https://orcid.org/0000-0003-0726-6613>

**Шариати Фаридоддин**, ассистент Высшей школы прикладной физики и космических технологий Института электроники и телекоммуникаций ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»;  
<https://orcid.org/0000-0002-7060-8826>

## Резюме

Проведен обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных радиомике и радиогеномике с использованием данных компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии при раке легких. Рассматривались этапы методологии: получение изображений, сегментация опухоли, извлечение признаков, применение методов машинного обучения и искусственного интеллекта, а также подходы к валидации моделей. Радиогеномные модели демонстрируют различную прогностическую эффективность для разных мутаций. Наиболее высокие показатели точности получены при прогнозировании мутаций EGFR и ALK, в то время как для KRAS результаты остаются менее воспроизводимыми. Интеграция радиомики с клиническими и патоморфологическими данными, а также использование методов глубокого обучения значительно повышают точность прогнозов, однако сохраняются ограничения, связанные с интерпретируемостью моделей и отсутствием стандартизации. В целом радиогеномика представляет собой перспективный неинвазивный инструмент для стратификации риска, мониторинга ответа на лечение и поддержки клинических решений при немелкоклеточном раке легких. В то же время для внедрения в практику необходимы стандартизация методологии, крупные многоцентровые исследования и внешняя валидация.

**Ключевые слова:** радиогеномика; радиомика; рак легких; немелкоклеточный рак легких; биомаркеры; EGFR; ALK; KRAS; искусственный интеллект; обзор.

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

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) № 24-25-00204 (<https://rscf.ru/project/24-25-00204>).

**Для цитирования:** Павлов В.А., Шариати Ф. Обзор современных методов диагностики рака легких с помощью радиогеномики. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2025; 106(6): 243–268. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-243-268>

**Для корреспонденции:** Шариати Фаридоддин, e-mail: [shariaty3@gmail.com](mailto:shariaty3@gmail.com)

Статья поступила 14.07.2025

После доработки 14.11.2025

Принята к печати 29.12.2025

## Current Approaches to the Diagnosis of Lung Cancer Using Radiogenomics

**Vitalii A. Pavlov, Faridoddin Shariaty**

Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University,  
ul. Polytechnicheskaya, 29, lit. B, Saint Petersburg, 195251, Russian Federation

**Vitalii A. Pavlov**, Cand. Tech. Sc., Associate Professor, Higher School of Applied Physics and Space Technologies, Institute of Electronics and Telecommunications, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University;  
<https://orcid.org/0000-0003-0726-6613>

**Faridoddin Shariaty**, Assistant Professor, Higher School of Applied Physics and Space Technologies, Institute of Electronics and Telecommunications, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University; <https://orcid.org/0000-0002-7060-8826>

### Abstract

A literature review of Russian and international studies on radiomics and radiogenomics in lung cancer was conducted, focusing on computed tomography and positron emission tomography imaging. The analyzed methodological stages included image acquisition, tumor segmentation, feature extraction, machine learning and artificial intelligence applications, as well as model validation. Radiogenomic models demonstrate varying predictive performance across different mutations. The highest accuracy has been reported for EGFR and ALK mutations, whereas results for KRAS remain less reproducible. Integration of radiomics with clinical and pathological data, as well as the use of deep learning, can substantially improve prediction accuracy, but challenges remain regarding model interpretability and lack of standardization. Overall, radiogenomics is a promising non-invasive tool for risk stratification, treatment response monitoring, and clinical decision support in non-small cell lung cancer. However, clinical implementation requires methodological standardization, large multicenter studies, and external validation.

**Keywords:** radiogenomics; radiomics; lung cancer; non-small cell lung cancer; biomarkers; EGFR; ALK; KRAS; artificial intelligence; review.

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

**Funding.** This research was funded by Russian Science Foundation (RSF), grant No. 24-25-00204 (<https://rscf.ru/en/project/24-25-00204>).

**For citation:** Pavlov VA, Shariaty F. Current approaches to the diagnosis of lung cancer using radiogenomics. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2025; 106(6): 243–268 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2025-106-6-243-268>

**For corresponding:** Faridoddin Shariaty, e-mail: [shariaty3@gmail.com](mailto:shariaty3@gmail.com)

Received July 14, 2025

Revised November 14, 2025

Accepted December 29, 2025

## Введение / Introduction

Рак легкого – ведущая причина смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Это одна из наиболее острых проблем глобального здравоохранения из-за высочайших показателей заболеваемости и летальности [1, 2]. Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) составляет подавляющее большинство (примерно 85%) всех диагностированных случаев рака легких [1]. Сам по себе НМРЛ представляет собой гетерогенную группу, включающую основные гистологические подтипы, такие как аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточная карцинома, каждый из которых имеет свои особенности [3].

Хотя курение сигарет является основным фактором риска [4], аденокарцинома часто встречается и у людей, которые никогда не курили [5]. Эта форма заболевания, известная как рак легких у никогда не куривших (lung cancer in never smokers, LCINS), представляет собой отдельную и растущую клиническую проблему [6]. Понимание эпидемиологии, специфических факторов риска (помимо пассивного курения, воздействия радона и профессиональных вредностей) и уникального геномного ландшафта LCINS имеет решающее значение для разработки целенаправленных стратегий скрининга и лечения данной группы пациентов [4, 6].

В основе развития НМРЛ лежат сложные генетические изменения, затрагивающие ключе-

вые клеточные пути. Мутации могут влиять как на гены – супрессоры опухолей, так и на протоонкогены. Когда гены – супрессоры опухолей мутируют или инактивируются, их нормальная функция по сдерживанию роста клеток утрачивается, что приводит к аномальному клеточному развитию [7]. И наоборот, протоонкогены, которые обычно регулируют рост и деление клеток, могут подвергаться мутациям, повышающим их активность, превращая их в онкогены, стимулирующие неконтролируемое распространение [7]. Кроме того, мутации, нарушающие репарацию ДНК (например, механизмы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов или восстановления двухцепочечных разрывов), могут снизить способность клетки исправлять генетические ошибки, что потенциально увеличивает риск развития НМРЛ и влияет на прогноз [8].

Генетическая предрасположенность также играет важную роль. Однонуклеотидные полиморфизмы в таких генах, как TERT-CLPTM1L (rs401681, связанный с риском мутации в гене EGFR [9]), HNP1 (связанный с риском рака легкого у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [10]), или в генах, ассоциированных с функцией естественных киллеров (НК-клеток), например DOCK2, VAV2, EPHB1 (связанные с выживаемостью [11]), влияют на индивидуальные профили риска. Фармакогенетические факторы, такие как полиморфизм генов метаболизма лекар-

ственных средств (например, МТНFR, ХРD), также могут воздействовать на ответ пациента на терапию и выживаемость при применении специфических химиотерапевтических препаратов, таких как пеметрексед [12].

В последние десятилетия идентификация специфических драйверных мутаций (генетических изменений, имеющих решающее значение для возникновения и развития опухоли) привела к значительному прогрессу в понимании и лечении НМРЛ [3, 13]. Ключевые драйверные мутации и другие прогностические биомаркеры, особенно распространенные при аденокарциноме легкого, включают мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), генах киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK), гомолога вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS), протоонкогена ROS1, перестроенного во время трансфекции (RET), а также в генах BRAF, MET, HER2, NTRK и NRG1, среди прочих [3, 7, 14]. Эти мутации часто создают онкогенную зависимость, что означает, что опухолевые клетки становятся сильно зависимыми от сигнальных путей, активируемых данными измененными генами. Важно отметить, что такие драйверные мутации часто являются взаимоисключающими, и это позволяет предположить, что развитие опухоли, как правило, определяется одним доминирующим путем [15].

Однако все чаще выявляются сопутствующие мутации (например, EGFR с TP53 и/или CUL3, или мутации, ассоциированные с высокой мутационной нагрузкой опухоли (tumor mutational burden, TMB) и вариациями числа копий генов (copy number alteration, CNA)), которые могут существенно влиять на прогноз и ответ на терапию, что подчеркивает важность комплексного геномного анализа [16–18]. Открытие этих факторов и последующее развитие таргетной терапии и иммунотерапии изменили парадигму лечения НМРЛ в сторону персонализированной медицины [3, 13]. Мутационный статус данных ключевых генов наряду с белковыми маркерами, такими как PD-L1, TROP2 и CEACAM5, в настоящее время в значительной степени определяет терапевтические стратегии и существенно влияет на прогноз пациентов [7, 13, 14], хотя остаются проблемы в стандартизации анализов и интерпретации результатов для некоторых белковых маркеров [14]. Своевременное и всестороннее тестирование биомаркеров с использованием различных технологий (например, NGS-панелей, таких как OncoPrint Solid Tumor, или альтернативных платформ, таких как nCounter Vantage 3D [19]) играет важнейшую роль в разработке индивидуальных стратегий лечения и предотвращения задержек в его начале [3, 7, 14].

Анализ опухолевой ткани, полученной с помощью биопсии, остается краеугольным камнем для определения генетической структуры опухоли при НМРЛ и, следовательно, для выбора таргетной терапии [3]. Эта ткань может быть получена различными методами, включая хирургическую резекцию, пункционную биопсию под визуальным контролем (например, с помощью компьютерной томографии (КТ) [20]) или трансбронхиальную пункционную биопсию (transbronchial needle biopsy, TBNB) [1], часто проводимую мультидисциплинарными командами специалистов в ходе диагностических процедур [21]. Получение достаточного для анализа количества опухолевых клеток имеет решающее значение для успешного генетического анализа [20]. На качество и количество такого материала может повлиять техника биопсии (например, использование толстой или тонкой иглы) [20]. Несмотря на то что эти процедуры считаются «золотым стандартом», они по своей сути инвазивны и сопряжены с определенными рисками и потенциальными осложнениями [3]. Могут возникнуть такие неблагоприятные явления, как пневмоторакс (коллапс легкого), легочное кровотечение и плевральные реакции [21]. Кроме того, инвазивный характер процедур может создавать проблемы для пациентов в тяжелом соматическом состоянии или с неоперабельными опухолями, когда получение достаточного количества тканевого материала для всестороннего молекулярного анализа затруднено или невозможно [3]. Анализ самих образцов биопсии также может быть затруднен, поскольку они часто содержат разное соотношение опухолевых и нормальных клеток, что влияет на чувствительность методов выявления мутаций [22].

Возможно, наиболее существенным ограничением тканевой биопсии в контексте прецизионной онкологии является ее потенциальная неспособность полностью охватить пространственную и временную неоднородность опухоли [3]. Опухоли представляют собой сложные экосистемы, часто состоящие из множества субклонов с различными генетическими профилями [14]. Образец биопсии, взятый из одной области опухоли, может неточно отражать весь ее генетический ландшафт [23]. Такое смещение выборки способно привести к неправильной классификации статуса драйверной мутации или к невозможности обнаружить мутации резистентности, присутствующие в других частях опухоли или в метастазах [3]. Действительно, исследования задокументировали значительное генетическое несоответствие (достигающее 30–53%) между первичными опухолями НМРЛ и соответствующими им метастазами, что подчеркивает ограниченность использования исключительно первичной биопсии опухоли для проведения системной терапии, особенно при наличии метастазов [24].

В качестве альтернативы появились неинвазивные методы, такие как жидкостная биопсия – анализ циркулирующей опухолевой ДНК (circulating tumor DNA, ctDNA), циркулирующих опухолевых клеток (circulating tumor cells, CTCs), экзосом, микрочастиц (microparticles, MPs) или обученных опухолью тромбоцитов (tumour-educated platelets, TEPs) в крови или других жидкостях [3, 25–29]. Это выглядит многообещающе для диагностики, прогноза и мониторинга реакции на терапию, поскольку специфические биомаркеры, такие как экзосомальные микроРНК (miR-21, miR-96) [25], длинные некодирующие РНК (long non-coding RNAs, lncRNAs) [28] или профили TEP-РНК [29], обладают потенциалом для раннего выявления или классификации. Однако эти методы также сталкиваются с ограничениями, включая различную чувствительность (общая чувствительность ctDNA ~68% [3]), низкие концентрации (например, 1–100 CTCs/мл [26]), технические трудности при выделении и стандартизации, а также необходимость дальнейшей клинической валидации [25–29].

Сочетание данных факторов (инвазивности биопсии, ограничений по отбору образцов и трудностей, связанных с методами жидкостной биопсии), а также острая потребность в точной молекулярной информации создают клиническую необходимость в альтернативных или дополнительных методах оценки генетики и биологии опухолей [3]. Учитывая, что генетический статус в настоящее время необходим для выбора наиболее эффективных таргетных методов лечения и иммунотерапии [3, 7], неинвазивный подход, который мог бы надежно предсказать мутационный статус или другие значимые биомаркеры, позволил бы снизить процедурные риски и потенциально обеспечить более всестороннюю оценку для персонализированного подбора лечения [3]. Кроме того, достижения в области скрининга, такие как низкодозовая КТ, показали потенциал для раннего выявления раковых заболеваний [3, 4, 30], в том числе с незначительными изменениями генома [31], что потенциально снижает смертность [32]. Однако остаются нерешенными такие проблемы, как ложноположительные результаты, гипердиагностика, определение оптимальных интервалов скрининга и разработка рекомендаций, особенно для некурящих [3, 6, 28, 30, 32]. Понимание закономерностей рецидива после операции, которые значительно различаются в зависимости от стадии и других факторов [33], также имеет решающее значение для оптимизации последующего наблюдения и адьювантных стратегий.

Радиогеномика возникла как область, направленная на преодоление разрыва путем изучения взаимосвязи между особенностями медицинской

визуализации и лежащими в их основе геномными характеристиками опухолей [13, 34–37]. Подход основан на предположении, что генетический состав опухоли (генотип) влияет на ее биологическое поведение и физические свойства (фенотип) и что эти фенотипические характеристики могут быть зафиксированы и количественно оценены с помощью стандартных методов медицинской визуализации, таких как КТ, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), и магнитно-резонансная томография (МРТ) [38]. Основным процессом является радиомика, которая с помощью вычислительных методов извлекает большое число количественных характеристик из медицинских изображений, эффективно преобразуя визуальную информацию в высокоразмерные данные, пригодные для анализа [22, 34, 35].

Основная гипотеза, лежащая в основе радиогеномики, заключается в том, что количественные характеристики изображений содержат информацию о биологии опухоли, включая ее гетерогенность и генетический профиль, которые могут быть незаметны для невооруженного глаза [38]. Данная связь биологически правдоподобна: измененные гены приводят к изменениям в клеточных процессах, таких как рост, метаболизм, ангиогенез и взаимодействие с микросредой [39]. Эти изменения, в свою очередь, влияют на макроскопические свойства тканей (плотность, форму, внутреннюю текстуру и метаболическую активность), которые и измеряются с помощью методов медицинской визуализации [39]. Таким образом, путем количественного анализа визуализационных характеристик радиогеномика стремится неинвазивно определить основной генетический статус или профили экспрессии генов (например, экспрессию HOPX [37]) [13, 34–36, 40].

Данный подход обладает значительным потенциалом в качестве альтернативы или дополнения к инвазивной биопсии, особенно в тех случаях, когда забор тканей невозможен, дает неуверительные результаты или представляет чрезмерный риск для пациента [13]. Кроме того, поскольку визуализация охватывает весь объем опухоли, радиогеномика может предложить более полную оценку ее характеристик по сравнению с ограниченным срезом, получаемым при проведении одной биопсии, тем самым потенциально решая проблему внутриопухолевой гетерогенности [41].

#### **Методология радиогеномики: распознавание опухолей по данным медицинской визуализации / Radiogenomics methodology: tumor recognition based on medical imaging data**

Стандартный процесс радиогеномного анализа, включающий обработку изображений, извле-

чение признаков и построение модели, проиллюстрирован на рисунке 1.

**Извлечение количественных признаков из данных КТ и ПЭТ-КТ**

Радиомика – это многоэтапный метод преобразования медицинских изображений в количественные данные, которые затем можно использовать для анализа и построения моделей [38]. Процесс начинается с получения стандартных клинических снимков, таких как КТ, ПЭТ-КТ или МРТ [42]. Хотя обычные клинические изображе-

ния часто применяются ретроспективно, основной проблемой является отсутствие стандартизированных протоколов получения данных [34, 35]. Различия в параметрах сканера (производитель, доза облучения, ядро реконструкции, толщина среза, использование контрастных веществ и др.) могут существенно влиять на значения извлекаемых признаков радиомики, потенциально затрудняя их биологическую интерпретацию [43].

Применение методов гармонизации, например ComBat, может помочь смягчить эти эффекты и повысить надежность моделей при работе с дан-

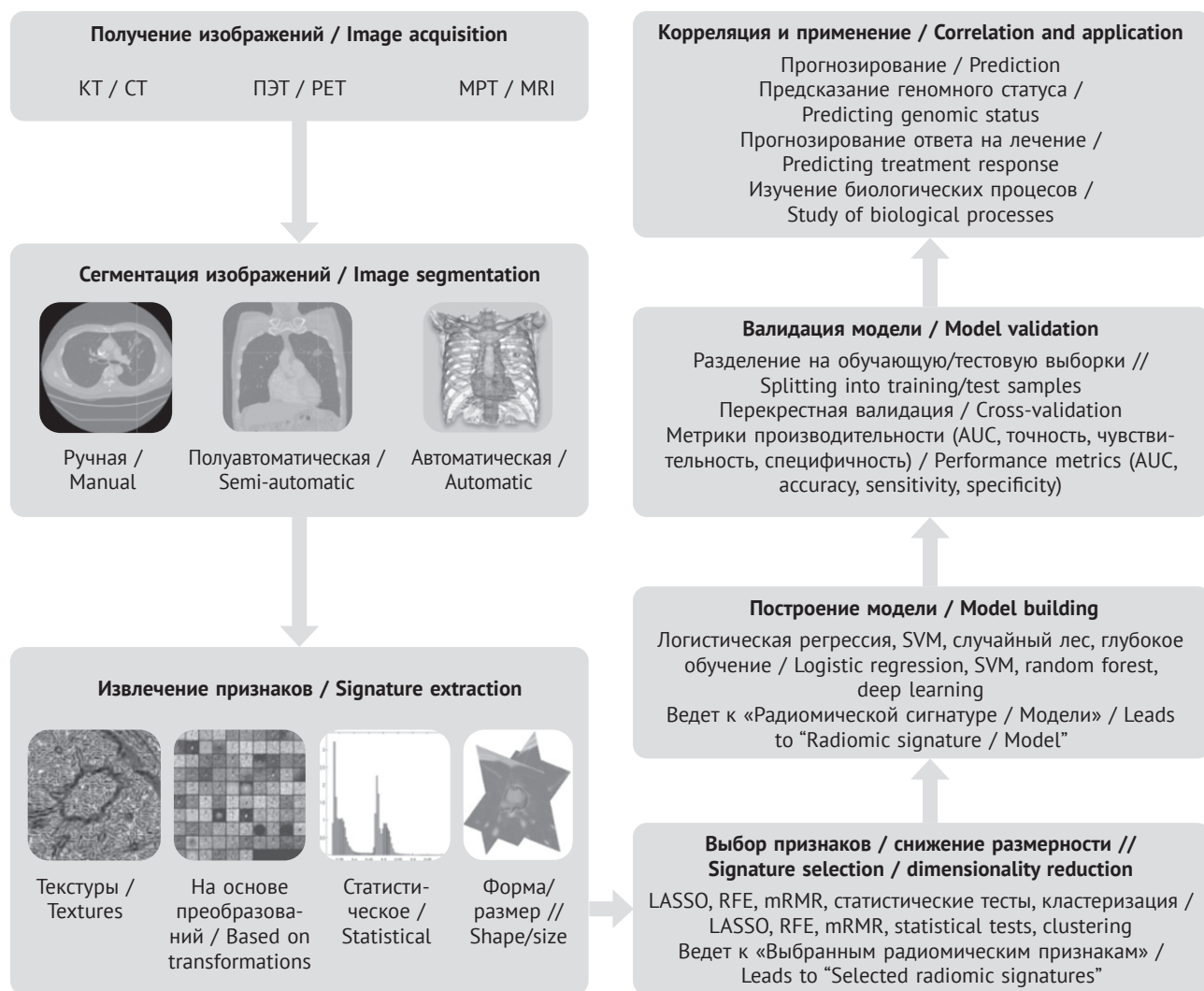


Рис. 1. Процесс радиогеномного анализа.

КТ – компьютерная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; AUC (area under curve) – площадь под кривой рабочей характеристики приемника; SVM (support vector machine) – метод опорных векторов; LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) – метод регрессионного анализа, вариация линейной регрессии; RFE (recursive feature elimination) – метод отбора, основанный на последовательном удалении наименее значимых признаков; mRMR (minimum-redundancy-maximum-relevance) – метод отбора, который балансирует между максимальной релевантностью к целевой переменной и минимальной избыточностью между признаками

Fig. 1. The process of radiogenomic analysis.

CT – computed tomography; PET – positron emission tomography; MRI – magnetic resonance imaging; AUC – area under the receiver operating characteristic curve; SVM – support vector machine; LASSO – least absolute shrinkage and selection operator; RFE – recursive feature elimination; mRMR – minimum-redundancy-maximum-relevance

ными из различных центров или с разных сканеров [44]. Изображения обычно обрабатываются в формате DICOM (digital imaging and communications in medicine) [43]. Методы искусственного интеллекта (ИИ), такие как условно-генеративные состязательные сети (conditional generative adversarial networks, cGANs), также изучаются для синтеза ПЭТ-изображений из данных КТ, что потенциально может дополнить диагностические рабочие процессы [45].

Следующим важным этапом является сегментация изображения, которая включает определение области интереса (region of interest, ROI) на изображениях – обычно объема опухоли, часто называемого валовым объемом опухоли (gross tumor volume, GTV) [22]. Сегментация может быть выполнена вручную опытными рентгенологами, полуавтоматически с помощью программного обеспечения или полностью автоматически с использованием алгоритмов, часто основанных на глубоком обучении [7]. Несмотря на то что ручная сегментация считается «золотым стандартом», она является трудоемкой и может отличаться у разных наблюдателей, особенно для опухолей с нечеткими краями или тех, которые примыкают к соседним структурам [7]. Автоматизированные методы, включая технологии глубокого обучения для сегментации органов, подверженных риску, потенциально повышают эффективность и воспроизводимость, хотя их точность должна быть тщательно валидирована [42, 43].

Сегментация обычно выполняется на основе данных трехмерного изображения, чтобы охватить весь объем опухоли [22]. Некоторые исследователи также анализируют особенности перитуморальной области (зоны в нескольких миллиметрах за пределами видимой границы опухоли), признавая потенциальную биологическую важность микроокружения опухоли (tumor microenvironment, TME) [46]. Анализ пространственной неоднородности таких признаков, как деформация легких и аэрация, с помощью ПЭТ-КТ также может дать представление о региональных воспалительных процессах и особенностях повреждения [47].

После сегментации выполняется извлечение признаков, включающее вычисление большого количества (часто сотен или тысяч) количественных признаков из заданной ROI [22]. Для данной цели обычно используются такие программные пакеты, как PyRadiomics [48]. Эти признаки призваны отражать различные аспекты внешнего вида опухоли [39] и могут быть разделены на категории, представленные ниже.

*Статистика первого порядка (характеристики интенсивности / гистограммные)* описывает распределение значений интенсивности отдельных вокселей в пределах ROI без учета их простран-

ственных взаимоотношений. Примеры включают среднее значение, медиану, максимальную и минимальную интенсивность, стандартное отклонение (или дисперсию), асимметрию, эксцесс, энергию (сумма квадратов значений вокселей) и энтропию (мера неоднородности распределения) [38].

*Признаки, описывающие форму и размер*, определяют геометрические характеристики исследуемой области в 2D или 3D. В качестве примеров можно привести объем опухоли, площадь ее поверхности, максимальный диаметр, сферичность (степень приближения формы к сфере) и компактность [49].

*Признаки текстуры (статистики второго и более высоких порядков)* анализируют пространственные взаимосвязи между вокселями с разной интенсивностью, позволяя измерить внутриопухолевую гетерогенность. Распространенные методы извлечения текстурных признаков включают: матрицу совместной встречаемости уровней серого (gray-level co-occurrence matrix, GLCM), матрицу длин серий уровней серого (gray-level run length matrix, GLRLM), матрицу зон интенсивности уровней серого (gray-level size zone matrix, GLSZM) и матрицу разности тонов серого в окрестности (neighborhood gray tone difference matrix, NGTDM). Примерами текстурных характеристик являются контраст, корреляция, энергия, однородность и энтропия [22]. Показатели гетерогенности опухоли, полученные с помощью ПЭТ-КТ (например, обратный коэффициент вариации), также изучались для прогнозирования мутационного статуса [50]. Повышенное внимание к текстурным и другим признакам высокого порядка отражает попытку выйти за рамки простых описательных характеристик и охватить сложную внутреннюю структуру опухоли. Эта гетерогенность часто биологически связана с лежащим в ее основе генетическим разнообразием, изменениями клеточной плотности, участками некроза и особенностями васкуляризации, на которые могут влиять генотип и агрессивность опухоли [39].

*Признаки, основанные на преобразованиях*, подразумевают применение математических преобразований к изображению для последующего извлечения признаков, часто с целью анализа паттернов в различных пространственных масштабах или на разных частотах. Распространенные преобразования включают вейвлет-преобразование и фильтры, такие как лапласиан гауссиана (Laplacian of the Gaussian, LoG) [22]. Например, вейвлет-функции могут захватывать информацию о текстуре на мелких, средних и крупных масштабах [39].

*Признаки ПЭТ.* Для изображений ПЭТ-КТ решающее значение имеют признаки, связанные с накоплением радиофармпрепарата (индикатора).

К ним относятся полуколичественные показатели, такие как максимальное и среднее стандартизированные значения накопления (standardized uptake values – SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>), а также объемные метаболические параметры: метаболический объем опухоли (metabolic tumor volume, MTV) и общий гликолиз в очаге поражения (total lesion glycolysis, TLG), рассчитываемый как произведение MTV и SUV<sub>mean</sub> [1]. Эти параметры показали корреляцию со статусом мутаций (например, более низкий SUV<sub>max</sub> при мутации в гене EGFR [51, 52]) и, возможно, с экспрессией метаболических биомаркеров, таких как SFXN1 [51, 52]. Радиомические признаки (интенсивность, текстура и т.д.) также могут быть извлечены из ПЭТ-компонента сканирования [39].

### **Корреляция визуализационных признаков с генетическими мутациями и биологическими процессами**

После получения обширного набора радиомических признаков последующий этап включает статистический анализ и машинное обучение для выявления значимых корреляций с биологическими или клиническими конечными точками, такими как статус генетической мутации, экспрессия генов, прогноз или реакция на лечение [3, 36, 40, 53, 54]. Это часто подразумевает интеграцию данных визуализации с транскриптомными или другими омиксными данными для построения радиогеномных карт или моделей [36, 40, 55].

Из-за высокой размерности радиомических данных (количество признаков значительно превышает количество пациентов) важным шагом является отбор признаков или уменьшение их размерности [39, 53, 54]. Цель – выбрать меньшее подмножество наиболее информативных и неизбыточных признаков, снизить риск переобучения модели (когда модель изучает шум, характерный для обучающих данных, а не лежащие в их основе закономерности), повысить ее стабильность и интерпретируемость [49, 53, 54]. Используются различные методы, включая статистические тесты (например, t-критерий или F-критерий для одномерного анализа), корреляционный анализ (например, корреляция Пирсона [56]), методы кластеризации (например, алгоритм кластеризации, основанный на концепции плотности точек данных в пространстве (density-based spatial clustering of applications with noise, DBSCAN) [57], итеративный алгоритм K-средних для создания метарадиомических признаков [40]) и встроенные методы машинного обучения [37, 49, 53, 54, 58].

Выбранные признаки затем используются для построения прогнозирующих моделей, которые часто называют классификаторами [3, 53, 54]. Обычно применяемые алгоритмы машинного обучения включают логистическую регрессию,

дерево решений, случайный лес, метод опорных векторов, градиентный бустинг (в том числе XGBoost и LightGBM) и более сложные подходы, такие как нейронные сети [3, 53, 54, 59]. Ансамблевые модели, объединяющие несколько алгоритмов, также показали высокую точность в прогнозировании рака легких [54, 59]. Они обучаются на данных когорты пациентов, для которой известны как признаки, полученные при визуализации, так и объективные (референтные) данные (например, подтвержденный мутационный статус, уровень экспрессии генов, время выживания) [3, 53, 54].

Для оценки производительности и обобщающей способности разработанной модели необходима тщательная валидация [39, 53, 54]. Обычно она включает разделение данных на независимые наборы для обучения и тестирования (или валидации), часто с использованием таких методов, как k-кратная перекрестная проверка [54, 59]. Эффективность оценивается с использованием таких метрик, как площадь под кривой (area under curve, AUC) рабочей характеристики приемника (receiver operating characteristic, ROC), точность, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность (positive predictive value, PPV), отрицательная прогностическая ценность (negative predictive value, NPV), F1-мера и индекс соответствия (C-index) [1, 53, 54, 58, 59]. Оценка обобщающей способности путем тестирования моделей на внешних (независимых) наборах данных также играет огромную роль [53]. Конечной целью радиогеномного картирования является установление надежных связей между конкретными фенотипами визуализации (представленными радиомическими признаками, или сигнатурами) и лежащими в их основе генетическими изменениями или биологическими путями, которые определяют поведение опухоли [36, 40, 60].

Сложный характер этого рабочего процесса, предполагающий множество вариантов выбора на каждом этапе (от параметров получения изображений и методов сегментации до алгоритмов выбора признаков и моделей классификации), создает значительный потенциал для вариабельности [38]. Эта внутренняя сложность во многом и определяет проблемы с воспроизводимостью и стандартизацией, с которыми в настоящее время сталкивается радиомика [34, 35, 38]. Различия в методологии могут приводить к выбору разных наборов признаков и получению разных показателей модели даже при решении одного и того же клинического вопроса, что подчеркивает острую необходимость в стандартизированных протоколах и прозрачной отчетности [38]. Методы гармонизации, такие как ComBat, улучшают воспроизводимость в разных центрах, но требуют дальнейшей оптимизации [44].

## Радиогеномные признаки ключевых драйверных мутаций при НМРЛ / Radiogenomic signatures of key driver mutations in NSCLC

Применение радиогеномики широко изучалось для прогнозирования статуса наиболее распространенных и клинически значимых драйверных мутаций при НМРЛ: EGFR, ALK и KRAS [7, 13, 34, 35].

### Мутации в гене EGFR

Мутации в гене EGFR являются одним из наиболее частых молекулярно-генетических маркеров при аденокарциноме легкого [3, 7]. Их распространенность варьируется в зависимости от географии и этнической принадлежности: они встречаются примерно у 10–15% пациентов с НМРЛ в западных популяциях, но у пациентов в Восточной Азии частота достигает 40–50% или даже выше. Характерно, что эти мутации чаще наблюдаются у женщин, некурящих и у лиц с гистологией аденокарциномы [7, 60].

Такие полиморфизмы, как rs401681 в гене TERT-CLPTM1L, также связаны со статусом мутации EGFR [9]. Наиболее распространенными мутациями, которые повышают чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы (tyrosine kinase inhibitors, TKI) EGFR, являются делеции в экзоне 19 (del19) и точечная мутация L858R в экзоне 21, на которые в совокупности приходится около 80–85% всех мутаций EGFR [3, 7]. Менее распространенные мутации в экзонах 18–21, включая вставки в экзоне 20 (часто связанные с резистентностью к TKI), составляют остальные случаи [7, 61]. Могут возникать сопутствующие мутации, такие как мутации в генах TP53 или CUL3, которые ассоциированы с худшим прогнозом по сравнению с наличием только мутации EGFR [16, 17, 18]. Прогнозирование статуса ко-мутации EGFR/TP53 с помощью ПЭТ-КТ-радиомики является активной областью исследований [62].

В многочисленных публикациях исследовались особенности визуализации, ассоциированные с мутациями EGFR [39], которые перечислены ниже.

**Обычные признаки на КТ.** В работах [63, 64] показано, что несколько визуальных признаков на КТ связаны с опухолями, имеющими мутацию в гене EGFR. К ним часто относятся наличие помутнения по типу матового стекла (ground-glass opacity, GGO) – как в чистом виде, так и в смеси с солидным компонентом, воздушная бронхограмма в очаге поражения, ретракция плевры или ее втяжение, прилегание к междолевой плевре, относительно меньший размер опухоли и нечетко очерченные края опухоли [22, 63, 64]. Наличие GGO или более высокого процентного соотношения GGO на КТ может коррелировать с более высо-

кой частотой мутаций EGFR [63]. И наоборот, такие признаки, как отсутствие фиброза и окружающей эмфиземы, также связаны с мутациями EGFR [22]. Некоторые исследователи предполагают, что полностью солидные опухоли реже содержат мутации EGFR [7]. Однако в литературе существуют противоречия. Например, в работе [22] сообщается об ассоциациях с воздушной бронхограммой и ретракцией плевры, в то время как в исследовании [65] не обнаружено существенных различий в морфологических особенностях на КТ между опухолями с мутацией и опухолями дикого типа. В исследовании [64] не выявлено значимой связи между наличием GGO и мутациями EGFR в целом, хотя это чаще наблюдалось у пациентов мужского пола с GGO. В работе [66] авторы дополнительно подтвердили связь GGO с мутациями EGFR.

**Количественная радиомика (КТ).** Радиомический анализ призван обеспечить более объективную и количественную оценку изображений [34, 35]. Несколько исследований показывают, что радиомические сигнатуры на основе КТ могут превосходить клинические факторы или визуальную оценку в прогнозировании статуса EGFR [22]. В раннем исследовании [67] выявлено 11 количественных 3D-признаков, различающихся между группами с мутантным и диким типом EGFR при периферических аденокарциномах легкого. Авторы разработали прогностическую модель, используя пять признаков, связанных с показателями ослабления на КТ, ориентацией опухоли и текстурой (определенной с помощью вейвлетов и фильтров Лоу), и получили значение AUC 0,647. Объединение этих радиомических признаков с клиническими факторами (женский пол, отсутствие курения в анамнезе) значительно улучшило предсказательную способность, увеличив AUC до 0,709 [67]. Аналогичным образом, в исследовании [68] показана более высокая AUC для радиомической модели (0,837) по сравнению с моделью, основанной на традиционных рентгенологических признаках (0,768). В работе [69] также обнаружено, что радиомические сигнатуры превосходят клинические и визуальные рентгенологические признаки. В более поздних работах, таких как [66], подчеркивается роль количественного анализа КТ в дифференциации подтипов EGFR (например, del19 против L858R), что имеет большое терапевтическое значение. В исследовании [70] разработано несколько моделей машинного обучения, при этом многослойный перцептрон достиг AUC 0,69 на проверочном наборе данных. Показано, что методы гармонизации, такие как ComBat, повышают эффективность (средняя AUC 0,92–0,94 против 0,87–0,90) радиомических моделей КТ и ПЭТ-КТ для прогнозирования мутаций EGFR при анализе данных из разных медицинских центров [44].

*Количественная радиомика (ПЭТ-КТ).* Изображение ПЭТ-КТ, сочетающее информацию о метаболизме, полученную с помощью ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), и анатомические подробности, выявленные при КТ, также показало высокую эффективность для прогнозирования EGFR [1, 38]. Основное обоснование заключается в том, что сигнальная активность пути EGFR может модулировать метаболизм глюкозы и, следовательно, поглощение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [1], потенциально коррелируя с экспрессией метаболических генов или биомаркеров, таких как SFXN1 [52]. Действительно, опухоли с мутацией EGFR часто демонстрируют значительно более низкую  $\text{SUV}_{\text{max}}$  по сравнению с опухолями дикого типа или мутацией KRAS [51, 52], что, возможно, отражает снижение регуляции генов метаболизма глюкозы [51]. Показатели гетерогенности опухоли, полученные с помощью ПЭТ, такие как обратный коэффициент вариации ( $1/\text{COV}$ ), также показали прогностическую ценность для статуса EGFR, независимо от метаболического диаметра опухоли [52]. Многочисленные исследования продемонстрировали потенциал радиомики на основе ПЭТ-КТ [70]. В метаанализе [71], включившем 17 исследований, сообщалось о чувствительности и специфичности на уровне 0,76 и 0,78 (обучающие когорты) и 0,76 и 0,75 (валидационные когорты) соответственно, а суммарная AUC составила 0,83 (обучающие) и 0,82 (валидационные). В работе [1] обнаружено, что анализ радиомических признаков из субрегионов опухоли (в частности, метаболически активной области на ПЭТ) дает лучший прогноз (AUC 0,768), чем анализ всей опухоли (AUC 0,632). Объединение радиомических данных субрегионов с клиническими параметрами еще больше повысило эффективность – до AUC 0,807. В исследовании [72] авторы разработали модели на основе многоцентровых данных ПЭТ-КТ и получили AUC 0,81 (внутренний тест) и 0,62 (внешний тест) для прогнозирования статуса мутации EGFR, AUC 0,89 и 0,61 соответственно для прогнозирования подтипов (дикой тип, E19, E21). Радиометрические методы ПЭТ-КТ также используются для предсказания статуса совместной мутации EGFR/TP53, при этом комбинированные радиомические и клинические модели достигают высоких показателей AUC (например, 0,88 при обучении, 0,79 при проверке) [62].

*Глубокое обучение.* Подходы на базе глубокого обучения, в частности сверточные нейронные сети (convolutional neural networks, CNNs), находят все более широкое применение [34, 35]. Исследование методов глубокого обучения [48], посвященное анализу изображений ПЭТ-КТ, показало, что объединение глубоких признаков, извлеченных с помощью остаточной сети (residual

network, ResNet), с традиционными неглубокими признаками радиомики значительно улучшило прогноз наличия EGFR-сенситизирующих мутаций (AUC 0,94 для ПЭТ-КТ). Этот результат значительно превзошел модели, использующие только неглубокие признаки (AUC 0,68), а также модели, основанные только на глубоких признаках КТ (AUC 0,89) или ПЭТ (AUC 0,92). В работе [56] авторы использовали модель EfficientNet-V2 на объединенных ПЭТ-КТ-изображениях и достигли точности 81,92% на проверочной выборке. Другие исследования также использовали глубокое или трансферное обучение на КТ или ПЭТ-КТ для прогнозирования EGFR [67]. В метаанализе [73], посвященном методам ИИ, установлено, что суммарная чувствительность и доля ложноположительных результатов (false positive results, FPR) для прогнозирования EGFR с помощью радиомики составили 0,753 и 0,346 соответственно, незначительно улучшаясь до 0,800 и 0,335 при объединении с клиническими данными.

Клиническая важность выявления мутаций EGFR обусловлена значительной эффективностью TKI EGFR в этой группе пациентов [3, 7]. EGFR – это рецепторная тирозинкиназа. После связывания лиганда (например, EGF) он димеризуется и автофосфорилируется, активируя нижележащие внутриклеточные сигнальные каскады, в первую очередь RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-AKT-mTOR, которые способствуют пролиферации, выживанию, ангиогенезу, инвазии и метастазированию клеток [28, 74]. Сенситизирующие мутации EGFR приводят к тому, что рецептор становится конститутивно активным даже без связывания лиганда, делая опухолевые клетки зависимыми от этого сигнального пути. TKI EGFR представляют собой низкомолекулярные соединения, которые конкурируют с аденозинтрифосфатом (АТФ) за связывание с киназным доменом EGFR, тем самым ингибируя его фосфорилирование и блокируя последующие сигналы, включая путь PI3K-AKT, активность которого можно отслеживать неинвазивно с помощью специальных репортеров [74, 75].

Существует несколько поколений TKI EGFR. К обратимым ингибиторам первого поколения относятся gefitinib и erlotinib, к необратимым TKI второго поколения – afatinib и dacomitinib. Осимертиниб (необратимый TKI третьего поколения) нацелен как на сенситизирующие мутации, так и на мутацию резистентности T790M. Более новые стратегии включают комбинацию TKI с другими препаратами, такими как амивантамаб (биспецифическое антитело к EGFR и MET) и лазертиниб (TKI третьего поколения) [65].

TKI EGFR обеспечивают значительно более высокую частоту ответов (60–80% против 10–20% при химиотерапии у неселектированных пациен-

тов) и более длительную выживаемость без прогрессирования (progression-free survival, PFS), а в некоторых случаях и общую выживаемость (overall survival, OS) по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с EGFR-мутирующим НМРЛ [74]. Осимертиниб в настоящее время является предпочтительным препаратом первой линии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ и классическими сенсibiliзирующими мутациями в гене EGFR, основываясь на ключевом исследовании FLAURA [61]. В нем осимертиниб продемонстрировал статистически значимое улучшение медианной PFS (18,9 против 10,2 мес, коэффициент риска 0,46) и медианной OS (38,6 против 31,8 мес, коэффициент риска 0,80) по сравнению с TKI первого поколения (гефитиниб или эрлотиниб) [76]. Осимертиниб также показал лучшую эффективность в отношении метастазов в центральной нервной системе (ЦНС) и в целом более благоприятный профиль токсичности [61]. Аналогичные преимущества наблюдались в китайской когорте исследования FLAURA [77]. Новые комбинированные варианты, такие как амивантамаб с лазертинибом (исследование MARIPOSA) и осимертиниб с химиотерапией (исследование FLAURA-2), также недавно продемонстрировали улучшенную PFS по сравнению с монотерапией осимертинибом в первой линии [78]. Однако результаты могут зависеть от сопутствующих мутаций – например, наличие одновременных мутаций TP53 может отрицательно влиять на PFS, особенно у пациентов с делециями в экзоне 19 [18].

Несмотря на первоначальную эффективность, приобретенная резистентность к TKI EGFR неизбежно развивается, обычно в течение 9–12 мес для препаратов первого или второго поколения [74]. Общие механизмы включают приобретение вторичной мутации в гене EGFR (наиболее заметной из которых является мутация T790M привратника (gatekeeper), на которую нацелен осимертиниб), амплификацию или активацию альтернативных сигнальных путей (обходных путей), таких как MET или HER2, и гистологическую трансформацию опухоли (например, из аденокарциномы в мелкоклеточный рак легкого) [61]. Понимание роли TME в развитии резистентности также является активной областью исследований [79].

### **Перестройки гена ALK**

Перестройки гена ALK, в результате которых наиболее часто образуется химерный ген с EML4 (белок 4, подобный ассоциированному с микротрубочками у иглокожих), обнаруживаются примерно в 5–7% случаев аденокарциномы легкого [13]. Подобно мутациям EGFR, перестройки ALK чаще выявляются у более молодых пациентов, никогда не куривших или мало куривших в прошлом,

а также в опухолях с гистологией аденокарциномы [7, 80]. Опухоли с перестройками ALK часто описываются как имеющие агрессивный фенотип с более высокой склонностью к метастазированию в лимфатические узлы и отдаленные органы, включая головной мозг [7, 80].

Во множестве исследований изучались особенности визуализации, связанные с мутациями ALK [39].

*Обычные признаки на КТ.* Исследователи ассоциируют перестройки гена ALK с определенными признаками на КТ, включая солидную структуру опухоли (меньшая доля участков по типу GGO по сравнению с опухолями с мутацией в гене EGFR [67]), дольчатые или спикурообразные края опухоли, более высокую частоту плеврального выпота, преимущественно центральное расположение опухоли и наличие признаков отдаленного метастазирования при постановке диагноза [49]. В работе [22] авторы также связали наличие плеврального выпота с мутациями в гене ALK в своей когорте.

*Количественная радиомика (КТ).* Модели машинного обучения, основанные на радиомических признаках КТ, показали многообещающие результаты в прогнозировании статуса ALK [39]. В исследовании [57] авторы представили модель с точностью 79%. Они разработали свои модели, используя классификатор, основанный на методе мягкого голосования, с признаками, отобранными с помощью F-теста, DBSCAN и RFE. Их интегрированная модель, объединяющая радиомические, стандартные КТ и клинические признаки, достигла AUC 0,88 на валидационном наборе данных первичной когорты. При этом улучшение по сравнению с чисто радиомической моделью не было значительным во внешнем тестовом наборе (AUC 0,80 против 0,88;  $p=0,29$ ). Исследователи отметили, что прогностические радиомические признаки часто связаны с характеристиками вокселей высокой интенсивности, и выявили наличие полости и расположение в левой нижней доле как потенциально новые визуализационные признаки, связанные с перестройкой ALK [57]. В другой работе [46] авторы сосредоточились на включении перитуморальных признаков. Их модель, использующая признаки из GTV плюс 3-миллиметровую перитуморальную зону (GPTV3) в сочетании с клиническими предикторами (стадия TNM, плевральное втяжение), достигла AUC в диапазоне от 0,810 до 0,882 в трех внешних валидационных наборах, значительно превзойдя модель, основанную только на клинических факторах.

*Количественная радиомика (ПЭТ-КТ).* Возможности радиомики ПЭТ-КТ для прогнозирования статуса гена ALK также исследованы в работе [39]. В исследовании [49] авторы включили 526 пациентов с аденокарциномой легкого и разработа-

ли модели, используя радиомические признаки ПЭТ-КТ в сочетании с клиническими характеристиками (возраст, наличие зазубренности контуров опухоли и плеврального выпота). Их комбинированная модель достигла высоких значений AUC – 0,87 в обучающей выборке и 0,88 в тестовой, что значительно превосходило показатели модели, основанной только на клинических данных (AUC 0,76 и 0,74 соответственно). Интересно, что большинство (20 из 22) отобранных радиомических признаков в итоговой модели были получены из данных КТ, и только два признака ПЭТ (10-й перцентиль и разностная энтропия) были включены. Это говорит о том, что текстурные и морфологические характеристики КТ могут выступать доминирующими предикторами даже при совмещенном ПЭТ-КТ-исследовании [49].

*Глубокое обучение.* Хотя исследований, специально посвященных глубокому обучению для прогнозирования статуса ALK, меньше по сравнению с EGFR, некоторые из них все же существуют [39]. В работе [7] авторы использовали CNN EfficientNet на снимках МРТ головного мозга для классификации пациентов с перестройками ALK и мутациями EGFR в метастазах в головной мозг, показав точность 76% без ручной сегментации. В исследовании [41] также применялся радиомический анализ МРТ метастазов в головной мозг и обнаружено, что модели, основанные на последовательностях DWI и T2-FLAIR, хорошо справляются с разделением случаев с перестройками ALK и мутациями KRAS (AUC 0,850 и 0,824 соответственно в тестовой когорте).

Выявление перестроек ALK имеет решающее значение из-за наличия высокоэффективных TKI ALK [7]. Слитные белки ALK приводят к конститутивной активации тирозинкиназного домена ALK, запуская онкогенную сигнализацию через сигнальные пути, такие как RAS-MAPK, PI3K-AKT и JAK-STAT, способствуя пролиферации и выживанию клеток [81]. Ингибиторы ALK блокируют АТФ-связывающий сайт киназного домена ALK, ингибируя ее активность и последующую передачу сигнала [81].

Эта область претерпела быструю эволюцию с появлением нескольких поколений ингибиторов ALK [7]. Кризотиниб стал первым одобренным TKI ALK первого поколения [81]. Ингибиторы второго поколения, разработанные для повышения эффективности, улучшения проникновения в ЦНС и преодоления мутаций резистентности к кризотинибу, включают церитиниб, алектиниб, бригагиниб и энсатиниб (одобренный в Китае) [49]. Лорлатиниб – ингибитор третьего поколения с еще более широкой активностью против мутаций резистентности и отличным проникновением в ЦНС. Также проводятся исследования ирूपлиналкиба [82].

Ингибиторы ALK демонстрируют значительно более высокую эффективность по сравнению с химиотерапией при ALK-положительном НМРЛ. Последующие поколения препаратов показали значительные улучшения по сравнению с кризотинибом, особенно в отношении PFS и контроля над заболеванием в ЦНС, что привело к их утверждению в качестве предпочтительных вариантов первой линии терапии.

Ключевые исследования III фазы установили это превосходство:

- алектиниб (исследование ALEX) показал медианную PFS 34,8 мес против 10,9 мес для кризотиниба (отношение рисков (ОР) 0,5) [81], со значительно замедленным прогрессированием в ЦНС;

- бригагиниб (исследование ALTA-1L) продемонстрировал медианную PFS 24,0 мес против 11,0 мес для кризотиниба (ОР 0,48) и превосходную внутрочерепную PFS [82];

- лорлатиниб (исследование CROWN) характеризовался беспрецедентной эффективностью с медианной PFS, которая не была достигнута за 5 лет по сравнению с 9,1 мес для кризотиниба (ОР 0,19), и отличным контролем над ЦНС (медианное время до внутрочерепного прогрессирования не достигнуто против 16,4 мес для кризотиниба (ОР 0,06)) [83];

- лорлатиниб также высокоэффективен у пациентов, которые ранее получали терапию TKI ALK, включая препараты второго поколения [83].

Как и в случае с TKI EGFR, в конечном итоге развивается резистентность к ингибиторам ALK [39]. Механизмы включают вторичные мутации в домене киназы ALK (например, высокорезистентная мутация G1202R, мутация привратника L1196M) или активацию обходных сигнальных путей [82]. Ингибиторы второго поколения могут преодолеть многие мутации, вызывающие резистентность к кризотинибу (например, L1196M) [81]. Лорлатиниб специально разработан для преодоления широкого спектра мутаций резистентности, включая те, которые устойчивы к препаратам второго поколения, хотя резистентность к лорлатинибу все еще может возникать – возможно, через механизмы, не связанные с ALK [83].

### **Мутации в гене KRAS**

Мутации в гене KRAS являются наиболее часто выявляемыми онкогенными изменениями при НМРЛ в целом и обнаруживаются примерно в 20–30% случаев аденокарциномы легкого [7, 60]. В отличие от перестроек в генах EGFR и ALK, мутации KRAS тесно ассоциированы с курением в анамнезе и более распространены в западных популяциях по сравнению с азиатскими [5, 7]. Подтип KRAS G12C, при котором глицин в кодоне 12 заменяется на цистеин, представляет собой один из наиболее

распространенных вариантов, составляя примерно 12–14% аденокарцином при НМРЛ и являясь первой поддающейся лечению мутацией KRAS [7, 84]. Мутации KRAS часто сочетаются с мутациями в других генах, особенно в TP53, STK11 и KEAP1, что может влиять на биологию опухоли и ответ на терапию [7, 85].

Прогнозирование статуса мутации KRAS с использованием радиогеномики представляется более сложной задачей по сравнению с таковой для EGFR или ALK [39].

*Обычные признаки на КТ.* В исследовании [22] описаны ассоциации с такими признаками, как округлая или овальная форма опухоли, четкие границы, солидная структура и наличие сателлитных узелков в долях легкого, не пораженных первичной опухолью, или множественных мелких узелков. Авторы специально связали округлую форму, наличие сателлитных (экстратуморальных) узелков и курение в анамнезе с мутациями KRAS [22]. Некоторые КТ-исследования предполагают, что мутации KRAS более распространены в опухолях большего размера (например,  $\geq 31$  мм) [64].

*Количественная радиомика (КТ-ПЭТ).* Исследователи, изучающие количественные характеристики, пришли к противоречивым выводам: некоторые показали многообещающие результаты, в то время как другие указали на трудности [39]. В работе [86] авторы наблюдали, что мутации KRAS, особенно при их совместном возникновении с мутациями TP53, связаны с высоким уровнем поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ на ПЭТ-сканах и коррелируют с худшим прогнозом. Исследования, сравнивающие поглощение ФДГ при ПЭТ ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) со статусом KRAS, также продемонстрировали разные результаты: в некоторых не обнаружено значительной разницы по сравнению с диким типом [51], в то время как в других показано более высокое поглощение [39]. Статус курения остается значительным искажающим фактором (конфаундером) в анализе ПЭТ-КТ для KRAS [52]. Авторы работы [70] достигли AUC 0,82 для прогнозирования KRAS с использованием модели многослойного перцептрона, обученной на радиомических характеристиках КТ. В исследовании [66] использована комбинация клинических факторов, характеристик двухэнергетической спектральной КТ и традиционной радиомики КТ, разработана комбинированная модель, которая достигла высоких значений AUC (0,92 в обучающей когорте и 0,87 в валидационной) для предсказания мутаций KRAS в азиатской популяции (где распространенность KRAS была ниже и составляла 8,7%). Гармонизация с применением ComBat также улучшила производительность многомерной модели для прогнозирования KRAS (средняя AUC 0,91–0,94 против 0,85–0,90), хотя одномерные эффекты были менее стабильны-

ми [44]. Однако в метаанализе [73] получены объединенные показатели чувствительности и доли FPR для прогнозирования KRAS на основе радиомики КТ, равные 0,744 и 0,376 соответственно, что свидетельствует о посредственной общей эффективности. Кроме того, авторы подчеркнули значительные трудности с переносимостью моделей между различными наборами данных (публичными и внутренними) для прогнозирования KRAS с использованием радиомики КТ. Несмотря на применение идентичных методов извлечения признаков, они обнаружили существенные различия в их распределении и плохую производительность при внешней валидации (F1-мера 0,41), при этом методы гармонизации не смогли улучшить результаты. Лучший показатель F1-меры при внутреннем тестировании составил всего 0,67, что привело авторов к выводу, что текущая точность недостаточна для клинического применения и для улучшения результатов необходим учет таких факторов, как подтипы мутаций KRAS, а также более крупные и разнообразные наборы данных [85].

*Глубокое обучение.* Исследований, посвященных применению методов глубокого обучения для прогнозирования мутаций KRAS, проведено меньше по сравнению с EGFR и ALK [39]. В работе [41] использовались радиомические признаки MPT метастазов в головной мозг для различения случаев с мутациями KRAS и случаев с мутациями EGFR или ALK.

Десятилетиями KRAS считался не поддающимся лекарственной терапии [7]. Разработка специфических ингибиторов KRAS G12C представляет собой значительный терапевтический прорыв [15]. Соторсиб и адаграсиб – селективные ковалентные ингибиторы, которые необратимо связываются с мутантным остатком цистеина (C12) в белке KRAS G12C [15]. Такое связывание происходит, когда белок находится в неактивном состоянии, связанном с гуанозиндифосфатом, удерживая его в этой конформации и предотвращая активацию (связывание с гуанозинтрифосфатом). Это блокирование ингибирует нижележащие сигнальные пути (такие как RAF-MEK-ERK), которые стимулируют рост опухоли [15]. Новые ингибиторы, нацеленные на активное, связанное с гуанозинтрифосфатом состояние или на оба состояния, также находятся в разработке [87].

Препараты сотрасиб и адаграсиб получили одобрение FDA для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с мутацией KRAS G12C, которым ранее проводилась терапия [15]. Несколько других ингибиторов G12C (например, дивасиб, JDQ443, LY3537982) и пан-ингибиторы KRAS проходят клинические испытания [7, 84].

По сравнению с высокими показателями ответа, наблюдаемыми при использовании ин-

гибиторов EGFR и ALK, ингибиторы KRAS G12C в качестве монотерапии демонстрируют более скромную активность при НМРЛ [39]. Данные II фазы показали, что частота объективного ответа (objective response rate, ORR) составляет около 37–41% для соторасиба (CodeBreak100) и 43% для адаграсиба (KRYSTAL-1) с медианой PFS около 6,3–6,8 мес и медианой OS около 12,5–12,6 мес [88]. В исследовании III фазы CodeBreak200, сравниваемом соторасиб с доцетакселом, продемонстрировано значительное улучшение PFS для соторасиба [89], но первоначальный анализ не подтвердил статистически значимого преимущества в OS, хотя последующие анализы указали на тенденцию в пользу соторасиба [89]. В исследовании III фазы KRYSTAL-12, посвященном сравнению адаграсиба с доцетакселом, достигнута основная конечная точка: показаны статистически значимые улучшения в PFS и ORR для адаграсиба [88]. Адаграсиб также продемонстрировал многообещающую активность в отношении внутричерепных метастазов у пациентов с нелечеными метастазами в ЦНС (внутричерепная ORR 42%, медианная внутричерепная PFS 5,4 мес) [90]. Учитывая ограниченную эффективность монотерапии, активно изучаются стратегии комбинированной терапии, хотя существуют опасения по поводу токсичности, особенно при комбинациях с иммунотерапией [90].

Как первичная (отсутствие первоначального ответа), так и приобретенная резистентность являются значительными ограничениями [15]. Механизмы резистентности разнообразны и включают вторичные мутации в самом KRAS (влияющие на связывание лекарства или способствующие активации), амплификацию аллеля KRAS G12C, активацию альтернативных сигнальных путей рецепторных тирозинкиназ (receptor tyrosine kinase, RTK), которые обходят зависимость от KRAS, и гистологическую трансформацию [90]. Сопутствующие мутации, присутствующие на исходном уровне, особенно в таких генах, как KEAP1, STK11, SMARCA4 и CDKN2A, были связаны с первичной резистентностью и худшими результатами при использовании ингибиторов KRAS G12C [90].

Ингибиторы KRAS G12C обычно считаются хорошо переносимыми, при этом наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с лечением (treatment-related adverse events, TRAEs) являются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота) и гепатотоксичность (повышение уровня печеночных трансаминаз) [90]. При сравнении результатов различных испытаний можно заключить, что адаграсиб, по-видимому, связан с более высокими показателями желудочно-кишечной токсичности и TRAEs 3-й степени и выше по сравнению с со-

торасибом, что может потребовать более частой коррекции дозы [89].

### **Сравнительная характеристика мутаций EGFR, ALK и KRAS**

Обобщенное сравнение мутаций EGFR, ALK и KRAS при НМРЛ представлено в таблице 1. Различные показатели успешности радиогеномного прогнозирования для этих основных мутаций, вероятно, отражают лежащие в их основе биологические отличия [39].

Изменения EGFR и ALK, часто возникающие у некурящих и связанные с определенными гистологическими типами, могут вызывать более четкие и последовательные изменения в морфологии, текстуре и метаболизме опухоли, которые легко распознаются по таким визуализационным признакам, как GGO (EGFR) или солидная плотность с плевральным выпотом (ALK) [22]. В отличие от этого, мутации KRAS, сильно связанные с повреждениями легких, вызванными курением, могут проявляться в виде более гетерогенного визуализационного фенотипа, который труднее отличить от фоновых изменений в легких или от других типов опухолей [22]. Широкий спектр сопутствующих мутаций, связанных с KRAS, может еще больше размывать любую специфическую для KRAS визуализационную сигнатуру [22]. Это говорит о том, что сила корреляции «генотип – фенотип», обнаруживаемая с помощью современных методов визуализации и анализа, может быть выше для EGFR и ALK, чем для KRAS [39].

Кроме того, клинический контекст, формируемый доступными методами лечения, влияет на потребность в развитии радиогеномики [39]. Значительные преимущества в выживаемости, которые дают TKI EGFR и ALK, создают острую необходимость в выявлении подходящих пациентов. Это делает даже умеренно точное неинвазивное прогнозирование ценным, особенно когда проведение биопсии затруднено [3]. Для KRAS G12C, где эффективность ингибиторов в настоящее время более скромная, а резистентность – распространенное явление, клиническая полезность радиогеномики может первоначально заключаться не столько в простом обнаружении мутаций, сколько в предсказании того, какие пациенты, вероятно, получат длительную пользу. Это возможно путем выявления радиомических сигнатур, связанных с благоприятными профилями сопутствующих мутаций (например, отсутствие KEAP1/STK11), или определения механизмов устойчивости [3]. Кроме того, значительная проблема метастазов в головной мозг при НМРЛ, особенно при ALK- и EGFR-положительных формах заболевания, и различное проникновение таргетных препаратов в ЦНС подчеркивают потенциальную нишу для радиогено-

## Сравнительная характеристика мутаций EGFR, ALK и KRAS при немелкоклеточном раке легких

Table 1

## Comparative characteristics of EGFR, ALK, and KRAS mutations in non-small cell lung cancer

Признак / Sign	Мутации / Mutations		
	EGFR	ALK	KRAS
Распространенность / Prevalence	~15% (на Западе), ~40–50% (в Азии) при аденокарциноме [60] / ~15% (in the West), ~40–50% (in Asia) for adenocarcinoma [60]	~5–7% при аденокарциноме [49] / ~5–7% for adenocarcinoma [49]	~20–30% при аденокарциноме (наиболее распространенные в целом) [60] / ~20–30% in adenocarcinoma (most common overall) [60]
Демографические характеристики / Demographic characteristics	Женщины > мужчины, некурящие > курящие [22] / Females > males, non-smokers > smokers [22]	Молодой возраст, никогда не курившие / малокурящие [80] // Young age, never smokers / light smokers [80]	Курящие > некурящие, западные страны > азиатские страны [60] / Smokers > non-smokers, Western countries > Asian countries [60]
Гистология / Histology	Аденокарцинома [22] / Adenocarcinoma [22]	Аденокарцинома [80] / Adenocarcinoma [80]	Аденокарцинома [60] / Adenocarcinoma [60]
Распространенные подтипы / Common subtypes	Del19, L858R (~80–85%) [3]	EML4-ALK [80]	G12C (~12–14%), G12D, G12V [60]
Обычная КТ / Conventional CT	GGO, воздушная бронхограмма, плевральная ретракция, малый размер, нечеткие контуры [22, 63] / GGO, air bronchogram, pleural retraction, small size, fuzzy edges [22, 63]	Солидная структура, дольчатость, плевральный выпот, центральное расположение [49] / Solid structure, lobulation, pleural effusion, central location [49]	Округлая форма, солидная структура, четкие контуры, спутниковые узлы [22, 64] / Rounded shape, solid structure, clear contours, satellite nodes [22, 64]
Радиомика (КТ) / Radiomics (CT)	Хорошая эффективность (AUC часто >0,7–0,8), важны признаки текстуры, ослабления (аттенуации) и формы [67] / Good efficiency (AUC often >0.7–0.8), texture, attenuation and shape features are important [67]	Хорошая эффективность (AUC часто >0,8), ценные перитуморальные признаки [46] / Good efficiency (AUC often >0.8), valuable peritumoral features [46]	Переменная/сложная для оценки эффективность (сообщается об AUC ~0,7–0,9, но есть проблемы с воспроизводимостью) [70] // Variable/difficult to assess efficacy (AUC ~0.7–0.9 reported, but reproducibility issues) [70]
Радиомика (ПЭТ-КТ) / Radiomics (PET-CT)	Высокая эффективность (AUC часто >0,8), перспективен анализ субрегионов, глубокое обучение улучшает результаты [1, 51, 52] / High efficiency (AUC often >0.8), subregion analysis is promising, deep learning improves results [1, 51, 52]	Хорошая эффективность (AUC ~0,88 в комбинации), преобладают признаки КТ [49] / Good efficiency (AUC ~0.88 in combination), CT signs predominate [49]	Ограниченные данные, высокое накопление ФДГ связано с плохим прогнозом [86] / Limited data, high FDG uptake associated with poor prognosis [86]
Таргетная терапия / Targeted therapy	EGFR TKI (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб) [74] / EGFR TKIs (gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib) [74]	ALK TKI (кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригагиниб, лорлатиниб) [49] / ALK TKI (crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib) [49]	Ингибиторы KRAS G12C (соторасиб, адаграсиб) [15] / KRAS G12C inhibitors (sotorasib, adagrasib) [15]
Эффективность терапии / Therapy effectiveness	Высокая ORR (60–80%), значительное преимущество в PFS/OS (осимертиниб предпочтителен в 1-й линии) [61, 76] / High ORR (60–80%), significant benefit in PFS/OS (osimertinib is preferred in first line) [61, 76]	Высокая ORR, значительное преимущество в PFS (препараты 2/3-го поколения предпочтительны в 1-й линии, отличная активность в ЦНС) [82, 83] / High ORR, significant PFS benefit (second/third generation drugs preferred in first line, excellent CNS activity) [82, 83]	Умеренная ORR (~35–45%), умеренное преимущество в PFS по сравнению с химиотерапией [88, 89] / Moderate ORR (~35–45%), moderate benefit in PFS compared with chemotherapy [88, 89]
Механизмы резистентности / Resistance mechanisms	T790M, амплификация MET, обходные пути, гистологическая трансформация [61] / T790M, MET amplification, bypass pathways, histological transformation [61]	Мутации ALK (G1202R), обходные пути [82] / ALK (G1202R) mutations, bypass pathways [82]	Мутации KRAS, обходные пути (RTK), ко-мутации (KEAP1) [15, 90] / KRAS mutations, bypasses (RTK), co-mutations (KEAP1) [15, 90]

*Примечание.* КТ – компьютерная томография; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; GGO (ground-glass opacity) – симптом матового стекла; AUC (area under curve) – площадь под кривой рабочей характеристики приемника; TKI (tyrosine kinase inhibitors) – ингибиторы тирозинкиназы; ФДГ – фтордезоксиглюкоза; ORR (objective response rate) – частота объективного ответа; PFS (progression-free survival) – выживаемость без прогрессирования; OS (overall survival) – общая выживаемость; ЦНС – центральная нервная система.

*Note.* CT – computed tomography; PET-CT – positron emission tomography with computed tomography; GGO – ground-glass opacity; AUC – area under the receiver operating characteristic curve; TKI – tyrosine kinase inhibitors; FDG – fluorodeoxyglucose; ORR – objective response rate; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; CNS – central nervous system.

мики МРТ головного мозга [7]. Помимо простого прогнозирования первичной драйверной мутации особенности МРТ головного мозга могут потенциально коррелировать с вероятностью ответа на специфические ЦНС-активные TKI или определять внутрочерепную PFS [7].

В таблице 2 суммированы ключевые результаты репрезентативных исследований, изучающих радиомическое прогнозирование для рассматриваемых основных драйверных мутаций.

### Редкие мутации (RET, ROS1)

Помимо более распространенных мутаций EGFR, ALK и KRAS, при НМРЛ существуют и другие терапевтически значимые драйверные мутации, хотя они и встречаются реже [7]. Перестройки, затрагивающие рецепторные тирозинкиназы RET (rearranged during transfection) и ROS1 (с-ROS oncogene 1), обнаруживаются примерно в 1–2% случаев аденокарциномы легкого [7, 91]. Подобно перестройкам ALK, слияния RET и ROS1 обычно

Таблица 2

**Обобщение репрезентативных исследований, посвященных радиомическому прогнозированию основных драйверных мутаций при немелкоклеточном раке легких**

Table 2

**Summary of representative studies on radiomic prediction of major driver mutations in non-small cell lung cancer**

Целевая мутация / Targeted mutation	Публикация / Reference	Метод визуализации / Visualization method	Подход/признаки // Approach/signs	Производительность / Performance	Тип валидации / Validation type
EGFR	[67]	КТ / СТ	Радиомика (текстура, форма) + клинические данные / Radiomics (texture, shape) + clinical data	AUC 0,709 (комбинированная модель) / AUC 0.709 (combined model)	Внутренняя / Internal
EGFR	[70]	КТ / СТ	МО (МЛП) на основе радиомики / Radiomics based ML (MLP)	AUC 0,69 (валидационная выборка) / AUC 0.69 (validation sample)	Внутренняя / Internal
EGFR	[71]	ПЭТ-КТ / ПЕТ-СТ	Метаанализ (17 исследований) радиомики / Meta-analysis (17 studies) of radiomics	Объединенная AUC 0,82 (валидация) / Pooled AUC 0.82 (validation)	Метаанализ / Meta-analysis
EGFR	[48]	ПЭТ-КТ / ПЕТ-СТ	Глубокое обучение (ResNet) + слияние данных радиомики / Deep learning (ResNet) + radiomics data fusion	AUC 0,94 (комбинированная модель) / AUC 0.94 (combined model)	Внутренняя / Internal
ALK	[57]	КТ / СТ	Радиомика + клинические данные (классификатор с мягким голосованием) / Radiomics + clinical data (soft-voting classifier)	AUC 0,88 (первичная когорта), AUC 0,80 (внешняя) / AUC 0.88 (primary cohort), AUC 0.80 (external)	Внутренняя + внешняя / Internal + external
ALK	[46]	КТ / СТ	Перитуморальная радиомика + клинические данные / Peritumoral radiomics + clinical data	AUC 0,81–0,88	Внешняя (3 выборки) / External (3 samples)
ALK	[49]	ПЭТ-КТ / ПЕТ-СТ	Радиомика (в основном признаки КТ) + клинические данные / Radiomics (mainly CT signs) + clinical data	AUC 0,88 (тестовая выборка) / AUC 0.88 (test sample)	Внутренняя / Internal
KRAS	[70]	КТ / СТ	МО (МЛП) на основе радиомики / Radiomics based ML (MLP)	AUC 0,82 (валидационная выборка) / AUC 0.82 (validation sample)	Внутренняя / Internal
KRAS	[66]	ДЭКТ+КТ / DECT+СТ	Радиомика (спектральная + стандартная) + клинические данные / Radiomics (spectral + standard) + clinical data	AUC 0,87 (валидационная выборка) / AUC 0.87 (validation sample)	Внутренняя / Internal
KRAS	[85]	КТ / СТ	Радиомика (исследование переносимости) / Radiomics (tolerability study)	F1 0,67 (внутренняя), F1 0,41 (внешняя) / F1 0.67 (internal), F1 0.41 (external)	Внутренняя + внешняя / Internal + external

*Примечание.* КТ – компьютерная томография; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ДЭКТ – двухэнергетическая компьютерная томография; МО – машинное обучение; МЛП – многослойный перцептрон; AUC (area under curve) – площадь под кривой рабочей характеристики приемника.

*Note.* CT – computed tomography; PET-CT – positron emission tomography with computed tomography; DECT – dual-energy computed tomography; ML – machine learning; MLP – multilayer perceptron; AUC – area under the receiver operating characteristic curve.

выявляются у более молодых пациентов, некурящих или с небольшим стажем курения, опухоли которых имеют гистологическое строение аденокарциномы [7, 91]. Несмотря на их редкость, выявление этих мутаций клинически значимо, поскольку для RET- и ROS1-положительного НМРЛ разработаны высокоэффективные таргетные терапии, значительно улучшающие прогнозы для данных групп пациентов [13]. Панели для молекулярного тестирования при распространенных стадиях НМРЛ часто включают анализ на наличие таких перестроек [7].

Исследование радиогеномных сигнатур редких мутаций, таких как RET и ROS1, представляет значительные трудности, в первую очередь из-за низкой распространенности этих изменений [39]. Создание достаточно больших когорт пациентов для обучения и валидации надежных прогностических моделей является сложной задачей для отдельных учреждений и часто требует крупных совместных усилий или использования национальных баз данных [91]. Кроме того, визуальные признаки, связанные с этими редкими мутациями, могут значительно пересекаться с признаками других типов мутаций или даже доброкачественных заболеваний легких, что изначально затрудняет специфическое прогнозирование [39].

Предварительные исследования были направлены на выявление потенциальных радиологических коррелятов [39]. В работе [92] изучались КТ-признаки у пациентов, прошедших тестирование на перестройки RET или ROS1 с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) или секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS). Зафиксированные наблюдения включали плевральный выпот, легочные метастазы, лимфаденопатию и экстраторакальное распространение заболевания. Важным открытием стало то, что периферическое расположение опухоли значительно чаще встречалось у пациентов с перестройками ROS1 по сравнению с теми, у кого были мутации EGFR (65% против 32%) [92]. В исследовании [86] с использованием ПЭТ-визуализации при резекции НМРЛ выявлена ассоциация между высоким уровнем поглощения <sup>18</sup>F-ФДГ и худшим прогнозом, включая пациентов с мутациями KRAS/TP53, но не приводятся конкретные радиомические сигнатуры для RET или ROS1.

Исследования, специально направленные на радиомическое прогнозирование статуса генов RET и ROS1, менее распространены, чем для EGFR, ALK или KRAS, но усилия в этом направлении продолжаются [39]. Авторы работы [92] представили ранние корреляционные данные, связывающие такие признаки, выявляемые при обычной КТ, как периферическое расположение, со стату-

сом ROS1. В исследовании [93] изучались радиомические признаки КТ, связанные со слияниями гена RET, и выявлены определенные текстурные и морфологические характеристики как потенциальные неинвазивные маркеры. В систематическом обзоре [94] проведен анализ биомаркеров, полученных из изображений, для определения генетических изменений и мишеней иммунотерапии при раке легкого. Авторы рассмотрели исследование, сообщающее о моделях (основанных на радиомике, визуальных характеристиках КТ, CNNs, параметрах ПЭТ), прогнозирующих различные мишени, и отметили положительные результаты для прогнозирования комбинированных слияний ALK/ROS1/RET. Это свидетельствует о наличии такой возможности, хотя в аннотации представлено мало деталей о конкретных характеристиках или эффективности для RET и ROS1 в отдельности.

Мотивом для выявления данных редких мутаций является наличие эффективных таргетных препаратов [7]:

- ингибиторы ROS1 – кризотиниб (также ингибитор ALK/MET), энтректиниб (также ингибитор TRK/ALK с хорошей активностью в ЦНС) и репотректиниб одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для лечения метастатического НМРЛ с перестройкой ROS1 [7, 91];

- высокоселективные и мощные ингибиторы RET – пралсетиниб и селперкатиниб продемонстрировали значительную эффективность и улучшенный профиль безопасности по сравнению с более старыми мультитаргетными ингибиторами киназы, которые имели побочные эффекты, связанные с воздействием на другие мишени [13].

Проблема нехватки данных из-за низкой распространенности слияний RET и ROS1 является серьезным препятствием для разработки надежных радиогеномных моделей [39, 95]. В отличие от EGFR, где можно легко собрать большие наборы данных, создание надежных моделей для маркеров с распространенностью 1–2%, вероятно, требует межинституционального обмена данными и использования передовых методов машинного обучения, таких как трансферное обучение (перенос знаний от моделей, обученных на более распространенных мутациях) или федеративное обучение (обучение моделей на данных из разных учреждений без обмена исходными данными пациентов) [91].

Несмотря на эти трудности, высокая клиническая значимость правильного подбора пациента для терапии высокоэффективными ингибиторами RET или ROS1 создает мощный стимул для продолжения поиска в области радиогеномного прогнозирования для данных редких мишеней [39]. Даже

модель с умеренной прогностической силой может служить ценным неинвазивным инструментом скрининга. Она способна помочь в приоритизации пациентов для окончательной, но потенциально ресурсоемкой молекулярной диагностики (например, комплексных панелей NGS), потенциально ускоряя диагностический путь и способствуя своевременному доступу к изменяющим жизнь таргетным терапиям для 1–2% пациентов с НМРЛ, имеющих эти специфические изменения [13].

### **Клиническая полезность радиогеномики в лечении рака легких / Clinical utility of radiogenomics in lung cancer treatment**

#### **Оценка эффективности: обзор представленных метрик**

Потенциал радиогеномики для неинвазивного прогнозирования драйверных мутаций в НМРЛ очевиден из большого количества публикаций, в которых сообщается о многообещающих результатах [1, 34, 35]. Во всех исследованиях, использующих КТ, ПЭТ-КТ или комбинированные клиническо-радиомические модели, значения AUC для предсказания статуса EGFR, ALK и иногда KRAS часто превышают 0,70, причем во многих работах они достигают или превышают 0,80, а в некоторых даже 0,90, особенно на обучающих или внутренних валидационных выборках [1].

Радиомические модели также показали свою полезность в прогнозировании побочных эффектов лечения, например пневмонита, и в дифференциации лучевого повреждения от рецидива [42], в определении инвазивности и роста участков по типу GGO на основе КТ-признаков, потенциально связанных со статусом TP53 [96], или статуса экспрессии генов, таких как HOPX [37]. Молекулярное типирование на основе маркерных генов иммунных клеток, потенциально связанных с визуальными признаками, в будущем также может помочь в предсказании ответа на терапию [97].

Следует отметить, что более высокая производительность часто связана с конкретными подходами [39].

**Глубокое обучение.** Модели, использующие алгоритмы глубокого обучения, часто достигают высоких значений AUC, таких как 0,88 (показатель, достигнутый в работе [7] для прогнозирования EGFR на КТ) и 0,94 (о котором сообщается в исследовании [48] при использовании объединенных глубоких и поверхностных признаков с ПЭТ-КТ). Метаанализы также предполагают высокий потенциал диагностической точности, особенно при применении передовых методов глубокого обучения к МРТ для выявления метастазов в головном мозге [98]. Кроме того, разрабатываются подходы, основанные на ИИ, для таких задач, как синтез

ПЭТ из КТ [45] и анализ цифровых гистологических слайдов для диагностики и прогнозирования [99].

**Мультимодальная визуализация (ПЭТ-КТ).** Интеграция метаболической информации из ПЭТ с анатомическими данными КТ, как показано в нескольких исследованиях [1], часто приводит к созданию надежных моделей, предсказывающих статус EGFR и ALK. Анализ пространственной гетерогенности данных ПЭТ-КТ также может предоставить дополнительные сведения [47].

**Комбинированные модели.** Интеграция радиомических признаков с клиническими данными (например, возраст, пол, статус курения, стадия по TNM, оценка общего состояния пациента, функция легких, количество метастатических очагов) или данными стандартных методов визуализации часто повышает прогностическую ценность по сравнению с использованием только радиомики или только клинических данных [22, 53, 58, 100]. Ансамблевые модели, объединяющие несколько алгоритмов машинного обучения, могут еще больше повысить точность прогнозирования [54, 59].

Однако в отчетах о результатах деятельности существуют значительные различия [34, 35]. Значения AUC могут варьироваться от умеренных (~0,65) [22] до отличных (>0,90) [41]. Производительность моделей часто снижается, когда они тестируются на внешних наборах данных для валидации, по сравнению с внутренними тестовыми или тренировочными данными [72], что подчеркивает проблемы с обобщаемостью моделей [34, 35, 53]. Кроме того, точность прогнозирования, по-видимому, меняется в зависимости от конкретной мутации, на которую направлена модель, причем для EGFR и ALK сообщается о более убедительных и стабильных результатах по сравнению с KRAS [85]. Метаанализы предоставляют ценные объединенные оценки, но также часто выявляют значительную неоднородность между исследованиями, что указывает на методологические различия или вариации в популяциях пациентов [71]. Атипичные реакции на иммунотерапию, такие как псевдопрогрессия или диссоциированный ответ, также усложняют стандартные критерии оценки ответа (например, PERCIST) и могут требовать модифицированных подходов (например, iPERCIST или mPERCIST), включающих данные визуализации и клиническое суждение для точного прогнозирования [33]. Неинвазивные инструменты мониторинга, такие как биолюминесцентные репортеры для специфических путей (например, активности AKT [75]), могут дополнять визуализацию в оценке эффективности лечения.

#### **Радиогеномика против тканевой биопсии: сравнительный анализ**

Оценка готовности радиогеномики к клиническому применению требует сравнения ее силь-

ных и слабых сторон с текущим «золотым стандартом» – биопсией тканей [3].

*Преимущества радиогеномики:*

– неинвазивность (важнейший фактор, позволяющий избежать процедурных рисков, связанных с биопсией, – пневмоторакса, кровотечения, инфекции, боли и др.) [3];

– комплексная оценка опухоли (визуализация охватывает весь ее объем, обеспечивая более полную оценку гетерогенности по сравнению с анализом одного образца биопсии и тем самым снижая ошибку выборки) [3];

– воспроизводимость (визуализацию можно относительно легко повторять с течением времени, что позволяет проводить неинвазивный мониторинг эволюции опухоли, ее реакции на лечение или появления резистентности) [60];

– доступность и экономическая эффективность (радиомический анализ использует изображения (например, КТ-сканы), которые часто выполняются в рамках стандартной клинической помощи, что делает его потенциально экономически эффективным подходом, особенно если он снижает необходимость в дополнительных инвазивных процедурах) [1];

– своевременность (радиомический анализ может предоставлять прогностическую информацию быстрее, чем обработка тканей и секвенирование, способствуя своевременному принятию клинических решений, возможно, в ожидании окончательных генетических результатов) [7].

*Недостатки/ограничения радиогеномики:*

– косвенная оценка (радиогеномика делает вывод о генотипе на основе фенотипа [39]; корреляция между характеристиками изображений и генетическим статусом является статистической, а не детерминистской, что несет в себе риск ошибочной классификации [101]);

– чувствительность к техническим вариациям (радиомические характеристики очень чувствительны к изменениям параметров получения изображений (тип сканера, толщина среза, алгоритмы реконструкции, введение контрастного вещества) и методам сегментации, что создает значительные проблемы для стандартизации и воспроизводимости [34, 35, 38]; методы гармонизации могут помочь, но требуют дальнейшего совершенствования [44]);

– необходимость валидации и стандартизации (многие опубликованные модели не прошли строгую внешнюю валидацию на разнообразных наборах данных, что ограничивает уверенность в их обобщающей способности [53]; срочно необходимы стандартизированные методологии);

– проблемы интерпретируемости (сложные модели машинного обучения, особенно глубокого обучения, могут функционировать как «черные

ящики», что затрудняет понимание биологической основы их прогнозов [39, 54, 59]; отсутствие прозрачности может препятствовать клиническому доверию и внедрению [39], для решения этой проблемы разрабатываются методы объяснимого ИИ (XAI), такие как SHAP (SHapley Additive exPlanations) и LIME (Local Interpretable Model-agnostic Explanations) [54, 59, 102]);

– переменная производительность (точность прогнозов может значительно различаться в зависимости от целевой мутации, метода визуализации, популяции пациентов и используемой методологии) [34, 35].

*Преимущества тканевой биопсии:*

– прямой генетический анализ (биопсия предоставляет образец опухолевой ткани, что позволяет проводить прямое и достоверное выявление генетических изменений с помощью секвенирования (например, NGS); метод обеспечивает комплексное молекулярное профилирование, выходящее за рамки отдельных генов-мишеней [3, 7]; биопсия под контролем КТ является распространенным и эффективным методом получения ткани [20]);

– биопсия остается общепринятым «золотым стандартом» (эталонным методом), с которым сравнивают другие методы, включая радиогеномику и жидкую биопсию [3].

**Препятствия для клинического внедрения**

Несмотря на многообещающие результаты большого числа исследований, широкое внедрение радиогеномики в рутинную клиническую практику для прогнозирования мутаций и оценки прогноза при НМРЛ сталкивается с несколькими значительными трудностями [34, 35].

*Отсутствие стандартизации.* Как уже было отмечено, отсутствие общепринятых стандартов для получения изображений, извлечения признаков (несмотря на такие усилия, как Инициатива по стандартизации биомаркеров изображений – Image Biomarker Standardization Initiative, IBSI [103]), алгоритмов анализа и руководств по составлению отчетов является серьезным препятствием для сопоставления результатов исследований и разработки универсально применимых моделей [34, 35, 38].

*Проблемы воспроизводимости и устойчивости.* Для этой области характерны исследования, которые основываются на небольших, одноцентровых, ретроспективных наборах данных с недостаточной внешней валидацией [53, 58]. Модели часто хорошо работают на данных, на которых они были обучены, но плохо обобщаются на новые данные из разных учреждений или с разных сканеров. Методы гармонизации, направленные на коррекцию эффектов сканера/протокола (напри-

мер, ComBat), выглядят перспективно, но требуют дальнейшей проработки и валидации [85, 44]. Крайне необходимы надежные многоцентровые проспективные исследования, но их проведение сложно и дорого.

**Недостаточный уровень доказательности.** Многие опубликованные исследования в области радиомики демонстрируют методологические недостатки, что подтверждается систематической оценкой с помощью таких инструментов, как Шкала оценки качества радиомики (Radiomics Quality Score, RQS) [71]. Хотя баллы RQS в целом росли с момента введения этой системы, общий средний балл остается низким (около 26% от максимального возможного балла в недавнем метаанализе [71]), и очень немногие исследования достигают балла, свидетельствующего о высоком уровне доказательности ( $\geq 50\%$  от максимального) [38]. Распространенные недостатки включают отсутствие сегментации несколькими экспертами для оценки устойчивости, отсутствие исследований на фантомах для оценки стабильности признаков, отсутствие валидации на независимых внешних когортах, недостаточный статистический анализ (например, оценка калибровки) и отсутствие проспективной оценки [38]. В систематических обзорах также отмечались ошибки в применении самой шкалы RQS [103]. Этот общий низкий уровень доказательности подрывает уверенность в возможности внедрения результатов исследований в клиническую практику [39].

**Клинические проблемы интеграции.** Помимо технической валидации, успешная реализация требует определения четких клинических сценариев, в которых радиогеномика приносит ощутимую пользу. Модели должны быть интегрированы в существующие клинические рабочие процессы и системы радиологических отчетов – например, в систему архивирования, обработки и передачи медицинских диагностических изображений (Picture Archiving and Communication System, PACS) [43]. Радиологам и онкологам требуется специализированное обучение для понимания и правильного использования радиогеномной информации. Также важно продемонстрировать экономическую эффективность по сравнению с существующими диагностическими подходами или в дополнение к ним. Наконец, получение одобрения регуляторных органов для диагностических инструментов на основе ИИ представляет собой еще один уровень сложности [38, 39].

Значительное расхождение между высокой производительностью, о которой часто сообщается в отдельных исследованиях в сфере радиогеномики, и общей клинической неготовностью в данной области подчеркивает эти проблемы [39]. Повсеместные трудности, связанные со стандар-

тизацией, валидацией и качеством методологии, которые находят отражение в постоянно низких оценках RQS в литературе, подразумевают, что многие опубликованные модели могут не обладать необходимой надежностью и способностью к обобщению для клинического использования [71]. Преодоление этих фундаментальных недостатков имеет первостепенное значение для дальнейшего развития данного направления [34, 35].

Учитывая указанные ограничения, наиболее реалистичная для ближайшего периода роль радиогеномики в прогнозировании мутаций при НМРЛ, вероятно, будет вспомогательной, а не замещающей биопсию ткани [13]. Она может выполнять ценные функции в качестве неинвазивного инструмента скрининга для выявления пациентов с более высоким риском определенных мутаций, тем самым приоритизируя их для целенаправленного генетического тестирования. Радиомика также способна помочь в проведении биопсии, идентифицируя подрегионы опухоли с наибольшей вероятностью наличия определенной мутации или механизма резистентности и тем самым решая проблему гетерогенности опухоли [39]. В случаях, когда биопсия противопоказана, технически невозможна или дает недиагностический либо недостаточный материал, радиогеномика может предоставить ценную прогностическую информацию для помощи в принятии клинических решений, хотя и с признанием существующей неопределенности [13]. Этот прагматичный подход использует сильные стороны визуализации (неинвазивность, оценка всей опухоли), учитывая при этом окончательный характер прямого генетического анализа из ткани [39].

## **Достижения в радиогеномике рака легкого / Advances in lung cancer radiogenomics**

### **Влияние ИИ и глубокого обучения**

Интеграция ИИ, особенно методов глубокого обучения, таких как CNNs, ResNets, EfficientNets и cGANs, представляет собой значительный прогресс в области радиогеномики [7, 34, 35, 45, 53, 54]. В отличие от традиционных подходов машинного обучения, которые полагаются на предопределенные, разработанные вручную радиомические признаки, модели глубокого обучения могут автоматически извлекать иерархические представления и, вероятно, более информативные признаки непосредственно из исходных пиксельных данных медицинских изображений [7]. Эта способность обусловила более высокую производительность при прогнозировании генетических мутаций, а также определении прогноза и ответа на лечение по сравнению с моделями, основанными исключительно на признаках, разработанных

вручную, особенно при наличии больших наборов данных [34, 35, 53, 54].

Несколько недавних исследований иллюстрируют это влияние [39]. В работе [7] продемонстрирована объединенная модель глубокого обучения и радиомики, достигшая AUC 0,88 для прогнозирования EGFR из КТ-снимков. В исследовании [48] показано, что объединение признаков, извлеченных с помощью глубокого обучения (через ResNet), с ручными признаками из ПЭТ-КТ дало AUC 0,94 для предсказания мутаций, чувствительных к EGFR, значительно превосходя модели, использующие только ручные признаки или признаки глубокого обучения из отдельных модальностей. В другом исследовании применялся метод EfficientNet-V2 на объединенных изображениях ПЭТ-КТ для прогнозирования EGFR, достигнув высокой точности [56]. Также разрабатываются модели ИИ для предсказания выживаемости с высокой точностью [53, 54, 59] и даже для синтеза изображений ПЭТ из КТ-снимков [45]. Глубокое обучение применяется и к данным МРТ, например для классификации мутаций ALK и EGFR в метастазах головного мозга [41]. Кроме того, алгоритмы глубокого обучения потенциально могут автоматизировать или повысить точность и эффективность этапа сегментации изображений, уменьшая зависимость от трудоемкого ручного очерчивания [42]. ИИ также трансформирует цифровую патологию, позволяя автоматизировать сегментацию тканей и идентификацию прогностических признаков из слайдов, окрашенных гематоксилином и эозином [99].

Однако эффективность глубокого обучения сопровождается и сложностями [39]. Суть «черно-

го ящика» этих сложных моделей – их склонность предоставлять прогнозы без четких объяснений того, какие признаки управляют ими, что может быть препятствием для клинического принятия [7, 54, 59]. Чтобы решить эту проблему, область объяснимого ИИ (XAI) приобретает все большее значение. Разрабатываются такие методы, как SHAP, LIME и инструменты визуализации (например, Yellowbrick), чтобы обеспечить понимание процесса принятия решений моделями и укрепить доверие пользователей [54, 59, 72, 102]. Кроме того, модели глубокого обучения обычно требуют очень больших, аннотированных наборов данных для эффективного обучения, которые сложно получить в различных клинических условиях, что вызывает опасения по поводу потенциальных предубеждений в обучающих данных и обобщаемости получаемых моделей [53, 54, 56, 59].

### Мультиомная интеграция

Осознавая, что рак представляет собой сложную биологическую систему, исследователи все больше склоняются к интеграции данных радиомики с информацией с других биологических уровней – это подход с использованием мультиомики [13]. Как показано на рисунке 2, концепция включает объединение количественных характеристик изображений со следующими данными [39]:

- клинические факторы (демографические данные пациента (возраст, пол), история курения, статус работоспособности, клиническая стадия, функция легких, количество метастатических очагов) [17, 22, 100];

- геномика (данные секвенирования ДНК, идентифицирующие мутации, вариации числа ко-

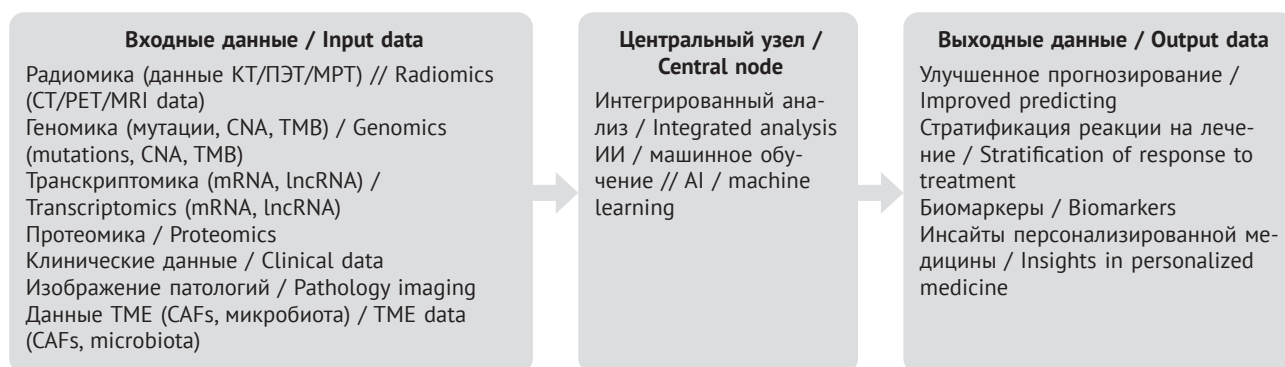


Рис. 2. Концептуальная схема интеграции мультиомики в прецизионной онкологии.

КТ – компьютерная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; CNA (copy number alteration) – вариации числа копий генов; TMB (tumor mutational burden) – мутационная нагрузка опухоли; mRNA (matrix ribonucleic acid) – матричная рибонуклеиновая кислота (PHK); lncRNA (long non-coding RNA) – длинная некодирующая РНК; TME (tumor microenvironment) – микроокружение опухоли; CAFs (cancer associated fibroblasts) – ассоциированные с раком фибробласты; ИИ – искусственный интеллект

Fig. 2. Conceptual framework for integrating multiomics into precision oncology.

CT – computed tomography; PET – positron emission tomography; MRI – magnetic resonance imaging; CNA – copy number alteration; TMB – tumor mutational burden; mRNA – matrix ribonucleic acid; lncRNA – long non-coding RNA; TME – tumor microenvironment; CAFs – cancer associated fibroblasts; AI – artificial intelligence

пий, перестройки, TMB, уровни CNA, полиморфизмы генов) [17, 60, 8, 9, 10, 11];

- транскриптомика (данные секвенирования РНК, выявляющие паттерны экспрессии генов, включая lncRNAs и гены – маркеры иммунных клеток) [28, 36, 40, 49, 104];

- протеомика (данные о белковой экспрессии и модификациях) [7];

- данные о TME (информация об инфильтрации иммунных клеток, фенотипах раковых фибробластов (cancer associated fibroblasts, CAFs) или внутриопухолевой микробиоте) [25, 46, 104, 105];

- изображения патологии (количественные характеристики, извлеченные из цифровых изображений патологии) [62, 99].

Объединение радиомики с клиническими, геномными, транскриптомными, протеомными, патологическими данными и информацией о TME может привести к более всесторонней характеристике опухоли и улучшенным прогностическим моделям. Идея заключается в том, что интеграция данных на этих уровнях обеспечивает более всестороннее и биологически обоснованное понимание опухоли, что приведет к построению более точных и надежных прогностических моделей [17]. Множество исследований подтверждают это, демонстрируя, что объединение радиомических сигналов с клиническими переменными значительно улучшает прогнозирование статуса EGFR и ALK по сравнению с использованием только одного типа данных [22].

Например, в работе [49] авторы объединили радиомику ПЭТ-КТ с клиническими факторами для прогнозирования ALK, достигнув AUC 0,88. В исследовании [62] использована радиомика ПЭТ-КТ для предсказания статуса сопутствующей мутации EGFR-TP53 и установлена связь между изображениями и конкретными геномными изменениями. Разработка радиогеномных карт, связывающих признаки КТ с профилями экспрессии генов или метаболитами, может выявить прогностические биомаркеры на изображениях [36, 40]. Интеграция транскриптомных данных (дифференциально экспрессируемых генов) с радиомическими признаками (метарадиомика) способствует созданию прогностических моделей и раскрытию лежащих в основе биологических путей [40].

Многоцентровое исследование показало, что мультиомные модели, включающие КТ-сканы, изображения патологии, информацию о дозе облучения и клинические данные, постоянно превосходят одноомные модели для прогнозирования ответа на лечение и OS у пациентов с НМРЛ, получающих химиолучевую терапию [106]. Интеграция геномных признаков, таких как TMB и CNA, с клиническими данными может уточнить прогностическую стратификацию для пациентов с мутацией

EGFR [17]. Аналогичным образом, объединение статуса функции легких или экспрессии тестина с клиническими данными улучшает определение прогноза НМРЛ [100]. Понимание взаимодействия между CAFs или микробиотой и иммунным ответом, потенциально связанного через признаки изображений, открывает дополнительные пути для интеграции мультиомики [46, 104].

Это слияние данных изображений с другими слоями омики, облегченное инструментами ИИ, способными обрабатывать сложные, многомерные данные, представляет собой мощную синергию [60]. Оно продвигает область к целостной, основанной на данных характеристике рака, которая связывает молекулярные механизмы с макроскопическим проявлением, что имеет огромный потенциал для прецизионной медицины [60].

### **Будущие направления**

Область радиогеномики при лечении рака легких быстро развивается. Для будущих исследований и разработок можно выделить несколько ключевых направлений [3, 13, 34, 35].

*Клиническая валидация и интеграция.* Наивысший приоритет заключается в том, чтобы перейти от ретроспективных анализов к проведению крупномасштабных многоцентровых проспективных исследований для строгой валидации клинической полезности предиктивных радиогеномных моделей [34, 35, 38, 45, 53, 58]. Демонстрация устойчивости, обобщаемости и дополнительной ценности в реальных клинических решениях играет огромную роль в трансляции [34, 35, 53, 54, 59]. Успешные модели должны быть интегрированы в клинические рабочие процессы, потенциально помогая мультимедицинским командам специалистов по лечению опухолей [101].

*Улучшенная персонализация.* Радиогеномика обладает потенциалом для уточнения стратегий персонализированной медицины за счет улучшения стратификации пациентов для таргетной терапии и иммунотерапии (например, с использованием иммунооснованной молекулярной субтипизации [97]), предсказания ответа на лечение неинвазивным способом (с учетом атипичных паттернов [33]), выявления ранних признаков резистентности для направления адаптивной терапии и предоставления более точной прогностической информации на основе интегрированных клинических, визуализационных, геномных и TME-признаков [3, 7, 8, 13, 17, 25–28, 42, 46, 53, 54, 58, 97, 99, 100, 104]. Например, прогнозирование пространственного распределения молекулярных субтипов или фенотипов CAFs внутри опухоли может направлять более точные биопсии или планы таргетной лучевой терапии [46, 60]. Предсказание экспрессии специфических прогностических

генов, таких как NRPX, с помощью КТ также будет способствовать персонализации [37].

**Технологические достижения.** Ожидается постоянное развитие инноваций в области алгоритмов ИИ и глубокого обучения, адаптированных для анализа медицинских изображений [34, 35, 53, 54, 59]. Улучшения в автоматической сегментации [42, 99], методах извлечения признаков, которые позволяют получать более биологически релевантную информацию [39], в передовых методах получения/реконструкции изображений [39] и создании изображений с помощью ИИ [45] будут способствовать дальнейшему улучшению возможностей радиогеномики. Разработка новых биомаркеров из жидкой биопсии (СТСs, экзосомы, МРs, lncRNAs, tEPs) также требует технологической доработки для клинического применения [25–29]. Неинвазивные индикаторы (например, биолюминесценция для активности АКТ [75]) предлагают дополнительные инструменты для мониторинга.

**Стандартизация и сотрудничество.** Критическая потребность в стандартизации имеет первостепенное значение [34, 35, 38]. Решение проблемы включает более широкое внедрение и уточнение руководящих принципов, таких как Инициатива по стандартизации биомаркеров изображений (Image Biomarker Standardisation Initiative, IBSI), для определения и расчета характеристик, последовательное использование и отчетность в соответствии с контрольными списками качества, такими как RQS (или, возможно, улучшенными будущими инструментами), а также разработку надежных методов для гармонизации данных, полученных на разных сканерах и протоколах [38, 46]. Создание больших, разнообразных, общедоступных и хорошо аннотированных наборов данных посредством совместных усилий играет решающую роль в обучении и проверке обобщаемых моделей [107]. Стандартизация также необходима для новых биомаркерных анализов (жидкостная биопсия, цифровая патология) [25–29, 99].

**Расширение областей применения.** Хотя НМРЛ стал основным направлением исследований, принципы радиогеномики применимы ко многим другим типам рака, и исследования расширяются в таких областях, как глиома, рак молочной железы, колоректальный рак и рак предстательной железы [34, 35, 60]. Дальнейшее изучение интеграции радиомики с другими данными омики (например, протеомика, метаболомика, микробиомика) и более широкое использование различных методов визуализации, таких как МРТ [7, 41], вероятно, принесут новые открытия [39]. Важными направлениями являются также исследование конкретных групп населения, таких как никогда не курившие пациенты [6], понимание факторов,

влияющих на рецидив после операции [33], и изучение фармакогеномных взаимодействий [12].

## Заключение / Conclusion

На лечение НМРЛ значительное влияние оказало выявление специфических драйверных мутаций (EGFR, ALK, KRAS, ROS1, RET и др.) и других биомаркеров (PD-L1, TMB, особенности TME), которые определяют биологию опухоли и ответ на таргетную терапию и иммунотерапию. Хотя биопсия тканей остается «золотым стандартом» генетического анализа, ее инвазивность, потенциальные осложнения и ограничения в отражении внутриопухолевой гетерогенности обуславливают необходимость разработки неинвазивных альтернатив. Радиогеномика (область, которая коррелирует количественные показатели медицинской визуализации с геномными и другими молекулярными характеристиками) стала перспективным подходом, использующим достижения в области технологий визуализации, извлечения радиометрических признаков и анализа ИИ.

Обширные исследования, в частности с применением КТ и ПЭТ-КТ, продемонстрировали потенциал радиомических признаков и моделей для предсказания статуса ключевых драйверных мутаций, прогноза и ответа на лечение. Наиболее эффективными представляются модели для мутаций EGFR и ALK, которые часто проявляются более четкими фенотипами визуализации, в то время как предсказание мутаций KRAS оказалось более сложным. Предпринимаются усилия по прогнозированию редких, но важных мутаций, таких как RET и ROS1, но их затрудняет нехватка данных. Появление ИИ, особенно глубокого обучения, и интеграция мультиомических данных (включая клинические факторы, геномику, транскриптомику, протеомику, особенности TME и цифровую патологию) значительно продвинули эту область, часто позволяя создавать модели с высокой прогностической точностью в исследовательских условиях. Эти неинвазивные прогнозы имеют клиническое значение, поскольку они связаны с прогнозом и эффективностью специфических, часто продлевающих жизнь целевых терапий и иммунотерапий.

Несмотря на значительные перспективы и быстрый прогресс, перенесение радиогеномики из исследовательских лабораторий в рутинную клиническую практику сталкивается с серьезными препятствиями. Важнейшими приоритетами для дальнейшего развития данного направления являются стандартизация методологий на всех этапах рабочего процесса и тщательная валидация в рамках крупномасштабных многоцентровых проспективных исследований. Повышение общего методологического качества исследований, оцениваемого с помощью таких инструментов, как RQS,

необходимо для укрепления уверенности в надежности и обобщаемости радиогеномных моделей. Решение проблем оптимизации скрининга и неравенства в оказании медицинской помощи также имеет жизненно важное значение.

Радиогеномика вряд ли сможет полностью заменить биопсию тканей в ближайшем будущем, но обладает огромным потенциалом в качестве дополнительного инструмента. Благодаря своей неинвазивной природе она идеально подходит для скрининга, оценки риска, мониторинга ответа на лечение (включая атипичные паттерны) и резистентности, направления инвазивных процедур в случае необходимости и предоставления прогностической информации, когда биопсия не представляется возможной. Интеграция радио-

мики с клиническими данными, другой омической информацией (включая жидкие биопсии), сведениями о ТМЕ и передовыми алгоритмами ИИ, вероятно, приведет к созданию все более мощных инструментов для персонализированной онкологии. Постоянное междисциплинарное сотрудничество радиологов, онкологов, патологов, медицинских физиков, специалистов по информатике и биологов имеет решающее значение для преодоления существующих проблем и полной реализации потенциала радиогеномики для улучшения диагностики, прогноза и лечения пациентов с раком легкого и другими злокачественными новообразованиями, что в конечном итоге будет способствовать реализации целей точной медицины.

## Литература / References

- Wang Y, Yang G, Gao X, et al. Subregion-specific  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT radiomics for the pre-treatment prediction of EGFR mutation status in solid lung adenocarcinoma. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2024; 14(2): 134–43. <https://doi.org/10.62347/DDRR4923>.
- Hendriks LEL, Remon J, Faivre-Finn C, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2024; 10(1): 71. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00551-9>.
- Zuo Y, Liu Q, Li N, et al. Optimal  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT radiomics model development for predicting EGFR mutation status and prognosis in lung adenocarcinoma: a multicentric study. *Front Oncol*. 2023; 13: 1173355. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1173355>.
- Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019; 28(10): 1563–79. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0221>.
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. Non-small cell lung cancer treatment (PDQ<sup>®</sup>): health professional version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. 2025 May 7.
- Daylan AEC, Miao E, Tang K, et al. Lung cancer in never smokers: delving into epidemiology, genomic and immune landscape, prognosis, treatment, and screening. *Lung*. 2023; 201(6): 521–9. <https://doi.org/10.1007/s00408-023-00661-3>.
- Mahajan A, Gurukrishna B, Wadhwa S, et al. Deep learning based automated epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase status prediction of brain metastasis in non-small cell lung cancer. *Explor Target Antitumor Ther*. 2023; 4(4): 657–68. <https://doi.org/10.37349/etat.2023.00158>.
- Peng L, Lidan H, Cuicui Z, et al. DNA double-strand break repair capacity and its pathway gene variants predict the risk and prognosis of lung cancer. *Lung Cancer*. 2024; 192: 107831. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107831>.
- Lee DH, Heo YR, Park WJ, Lee JH. A TERT-CLPTM1 locus polymorphism (rs401681) is associated with EGFR mutation in non-small cell lung cancer. *Pathol Res Pract*. 2017; 213(11): 1340–3. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.09.028>.
- Xu J, Shang Y, Cai F, et al. Correlation between lung cancer and the HHIP polymorphisms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Chinese Han population. *Genes Immun*. 2019; 20(4): 273–80. <https://doi.org/10.1038/s41435-018-0033-0>.
- Du H, Liu L, Liu H, et al. Genetic variants of DOCK2, EPHB1 and VAV2 in the natural killer cell-related pathway are associated with non-small cell lung cancer survival. *Am J Cancer Res*. 2021; 11(5): 2264–77.
- Tiseo M, Giovannetti E, Tibaldi C, et al. Pharmacogenetic study of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with second-line pemetrexed or pemetrexed-carboplatin. *Lung Cancer*. 2012; 78(1): 92–9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.07.009>.
- Lococo F, Ghaly G, Flamini S, et al. Artificial intelligence applications in personalizing lung cancer management: state of the art and future perspectives. *J Thorac Dis*. 2024; 16(10): 7096–110. <https://doi.org/10.21037/jtd-24-244>.
- Odintsov I, Sholl LM. Prognostic and predictive biomarkers in non-small cell lung carcinoma. *Pathology*. 2024; 56(2): 192–204. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2023.11.006>.
- Shaverdashvili K, Burns TF. Advances in the treatment of KRAS<sup>G12C</sup> mutant non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2025; 131(Suppl 1): e35783. <https://doi.org/10.1002/cncr.35783>.
- Hatano H, Yoshida T, Higashiyama R, et al. EGFR, TP53, and CUL3 triple mutation in non-small cell lung cancer and its potentially poor prognosis: a case report and database analysis. *Thorac Cancer*. 2025; 16(3): e15523. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15523>.
- Liang X, Xu J, Jiang Y, et al. Concomitant genomic features stratify prognosis to patients with advanced EGFR mutant lung cancer. *Mol Carcinog*. 2024; 63(9): 1643–53. <https://doi.org/10.1002/mc.23750>.
- VanderLaan PA, Rangachari D, Mockus SM, et al. Mutations in TP53, PIK3CA, PTEN and other genes in EGFR mutated lung cancers: correlation with clinical outcomes. *Lung Cancer*. 2017; 106: 17–21. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.01.011>.
- Marin E, Reyes R, Arcocha A, et al. Prospective evaluation of single nucleotide variants by two different technologies in paraffin samples of advanced non-small cell lung cancer patients. *Diagnostics*. 2020; 10(11): 902. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10110902>.
- Lian W, Ouyang Y. CT-guided aspiration lung biopsy for EGFR and ALK gene mutation analysis of lung cancer. *Oncol Lett*. 2017; 13(5): 3415–22. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5921>.
- Raëth J, Malbert C, Pinsolle J, et al. Different pathways to lung cancer diagnosis in a real-life setting. *Respir Med Res*. 2024; 86: 101108. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2024.101108>.

22. Rizzo S, Petrella F, Buscarino V, et al. CT radiogenomic characterization of EGFR, K-RAS, and ALK mutations in non-small cell lung cancer. *Eur Radiol.* 2016; 26(1): 32–42. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3814-0>.
23. Jin D, Ni X, Tan Y, et al. Radiomics based on dual-layer spectral detector CT for predicting EGFR mutation status in non-small cell lung cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2025; 26(2): e14616. <https://doi.org/10.1002/acm2.14616>.
24. Cao P, Jia X, Wang X, et al. Deep learning radiomics for the prediction of epidermal growth factor receptor mutation status based on MRI in brain metastasis from lung adenocarcinoma patients. *BMC Cancer.* 2025; 25(1): 443. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13823-8>.
25. Xu K, Zhang C, Du T, et al. Progress of exosomes in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Biomed Pharmacother.* 2021; 134: 111111. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111111>.
26. Liu C, Cai Y, Mou S. Liquid biopsy in lung cancer: the role of circulating tumor cells in diagnosis, treatment, and prognosis. *Biomed Pharmacother.* 2024; 181: 117726. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117726>.
27. Liu Y, Wang S, Xia H, et al. The potential applications of microparticles in the diagnosis, treatment, and prognosis of lung cancer. *J Transl Med.* 2022; 20(1): 404. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03599-x>.
28. Chen Y, Zitello E, Guo R, Deng Y. The function of lncRNAs and their role in the prediction, diagnosis, and prognosis of lung cancer. *Clin Transl Med.* 2021; 11(4): e367. <https://doi.org/10.1002/ctm2.367>.
29. Sheng M, Dong Z, Xie Y. Identification of tumor-educated platelet biomarkers of non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2018; 11: 8143–51. <https://doi.org/10.2147/OTT.S177384>.
30. Rajaram R, Huang Q, Li RZ, et al. Recurrence-free survival in patients with surgically resected non-small cell lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Chest.* 2024; 165(5): 1260–70. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.11.042>.
31. Belloni E, Veronesi G, Micucci C, et al. Genomic characterization of asymptomatic CT-detected lung cancers. *Oncogene.* 2011; 30(9): 1117–26. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.478>.
32. Chen X, Kanhar GM, Hu S, et al. Occult metastases and survival of lung cancer by clinical diagnosis and CT screening: a simulation study. *PLoS One.* 2025; 20(1): e0313544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0313544>.
33. Masse M, Chardin D, Tricarico P, et al. [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT atypical response patterns to immunotherapy in non-small cell lung cancer patients: long term prognosis assessment and clinical management proposal. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024; 51(12): 3696–708. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06794-8>.
34. Ferro A, Bottosso M, Dieci MV, et al. Clinical applications of radiomics and deep learning in breast and lung cancer: a narrative literature review on current evidence and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024; 203: 104479. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104479>.
35. Avanzo M, Stancanello J, Pirrone G, Sartor J. Radiomics and deep learning in lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2020; 196(10): 879–87. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01625-9>.
36. Gevaert O, Xu J, Hoang CD, et al. Non-small cell lung cancer: identifying prognostic imaging biomarkers by leveraging public gene expression microarray data – methods and preliminary results. *Radiology.* 2012; 264(2): 387–96. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111607>.
37. Jin Y, Arimura H, Cui Y, et al. CT image-based biopsy to aid prediction of HOPX expression status and prognosis for non-small cell lung cancer patients. *Cancers.* 2023; 15(8): 2220. <https://doi.org/10.3390/cancers15082220>.
38. Abdurixiti M, Nijjati M, Shen R, et al. Current progress and quality of radiomic studies for predicting EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer using PET/CT images: a systematic review. *Br J Radiol.* 2021; 94(1122): 20201272. <https://doi.org/10.1259/bjr.20201272>.
39. He W, Huang W, Zhang L, et al. Radiogenomics: bridging the gap between imaging and genomics for precision oncology. *MedComm.* 2024; 5(9): e722. <https://doi.org/10.1002/mco2.722>.
40. Dovrou A, Bei E, Sfakianakis S, et al. Synergies of radiomics and transcriptomics in lung cancer diagnosis: a pilot study. *Diagnostics.* 2023; 13(4): 738. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040738>.
41. Lv X, Li Y, Wang B, et al. Multisequence MRI-based radiomics signature as potential biomarkers for differentiating KRAS mutations in non-small cell lung cancer with brain metastases. *Eur J Radiol Open.* 2024; 12: 100548. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2024.100548>.
42. Pan F, Feng L, Liu B, et al. Application of radiomics in diagnosis and treatment of lung cancer. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1295511. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1295511>.
43. Chen B, Yang L, Zhang R, et al. Radiomics: an overview in lung cancer management – a narrative review. *Ann Transl Med.* 2020; 8(18): 1191. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4589>.
44. Shiri I, Amini M, Nazari M, et al. Impact of feature harmonization on radiogenomics analysis: prediction of EGFR and KRAS mutations from non-small cell lung cancer PET/CT images. *Comput Biol Med.* 2022; 142: 105230. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105230>.
45. Wang T, Yang X. Take CT, get PET free: AI-powered breakthrough in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cell Rep Med.* 2024; 5(4): 101486. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101486>.
46. Chen W, Lin G, Feng Y, et al. Intratumoral and peritumoral CT radiomics in predicting anaplastic lymphoma kinase mutations and survival in patients with lung adenocarcinoma: a multicenter study. *Cancer Imaging.* 2025; 25(1): 35. <https://doi.org/10.1186/s40644-025-00856-2>.
47. Motta-Ribeiro G, Winkler T, Hashimoto S, Vidal Melo MF. Spatial heterogeneity of lung strain and aeration and regional inflammation during early lung injury assessed with PET/CT. *Acad Radiol.* 2018; 26(3): 313–25. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.02.028>.
48. Yao X, Zhu Y, Huang Z, et al. Fusion of shallow and deep features from <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for predicting EGFR-sensitizing mutations in non-small cell lung cancer. *Quant Imaging Med Surg.* 2024; 14(8): 5460–72. <https://doi.org/10.21037/qims-23-1028>.
49. Chang C, Sun X, Wang G, et al. A machine learning model based on PET/CT radiomics and clinical characteristics predicts ALK rearrangement status in lung adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2021; 11: 603882. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.603882>.
50. Minamimoto R, Jamali M, Gevaert O, et al. Prediction of EGFR and KRAS mutation in non-small cell lung cancer using quantitative <sup>18</sup>F FDG-PET/CT metrics. *Oncotarget.* 2017; 8(32): 52792–801. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17782>.
51. Takamochi K, Mogushi K, Kawaji H, et al. Correlation of EGFR or KRAS mutation status with <sup>18</sup>F-FDG uptake on PET-CT scan in lung adenocarcinoma. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175622>.
52. Zhang YH, Liu XS, Gao Y, et al. SFXN1 as a potential diagnostic and prognostic biomarker of LUAD is associated with <sup>18</sup>F-FDG metabolic parameters. *Lung Cancer.* 2024; 188: 107449. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107449>.

53. Fujimoto D, Hayashi H, Murotani K, et al. Prediction of prognosis in lung cancer using machine learning with inter-institutional generalizability: a multicenter cohort study (WJOG15121L: REAL-WIND). *Lung Cancer*. 2024; 194: 107896. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107896>.
54. Arif U, Zhang C, Hussain S, Abbasi AR. An efficient interpretable stacking ensemble model for lung cancer prognosis. *Comput Biol Chem*. 2024; 113: 108248. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2024.108248>.
55. Zhou M, Leung A, Echegaray S, et al. Non-small cell lung cancer radiogenomics map identifies relationships between molecular and imaging phenotypes with prognostic implications. *Radiology*. 2018; 286(1): 307–15. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161845>.
56. Xiao Z, Cai H, Wang Y, et al. Deep learning for predicting epidermal growth factor receptor mutations of non-small cell lung cancer on PET/CT images. *Quant Imaging Med Surg*. 2023; 13(3): 1286–99. <https://doi.org/10.21037/qims-22-760>.
57. Song L, Zhu Z, Mao L, et al. Clinical, conventional CT and radiomic feature-based machine learning models for predicting ALK rearrangement status in lung adenocarcinoma patients. *Front Oncol*. 2020; 10: 369. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00369>.
58. Wang F, Chen W, Chen F, et al. Risk stratification and overall survival prediction in extensive stage small cell lung cancer after chemotherapy with immunotherapy based on CT radiomics. *Sci Rep*. 2024; 14: 22659. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73331-w>.
59. Cords L, Engler S, Haberecker M, et al. Cancer-associated fibroblast phenotypes are associated with patient outcome in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2024; 42(3): 369–412e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.12.021>.
60. Piazzolla M, Parente P, Centra F, et al. Distribution of EGFR and KRAS mutations in patients with surgically resected non-small cell lung cancer from Southern Italy: real-life data from a single institution and literature review. *Cancers*. 2025; 17(5): 730. <https://doi.org/10.3390/cancers17050730>.
61. Johnson M, Garassino MC, Mok T, Mitsudomi T. Treatment strategies and outcomes for patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer resistant to EGFR tyrosine kinase inhibitors: focus on novel therapies. *Lung Cancer*. 2022; 170: 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.05.011>.
62. Li S, Hu Y, Tian C, et al. Prediction of EGFR-TP53 genes co-mutations in patients with lung adenocarcinoma (LUAD) by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT radiomics. *Clin Transl Oncol*. 2025; 27(4): 1506–15. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03685-0>.
63. Gao JW, Rizzo S, Ma LH, et al. Pulmonary ground-glass opacity: computed tomography features, histopathology and molecular pathology. *Transl Lung Cancer Res*. 2017; 6(1): 68–75. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.01.02>.
64. Sugano M, Shimizu K, Nakano T, et al. Correlation between computed tomography findings and epidermal growth factor receptor and KRAS gene mutations in patients with pulmonary adenocarcinoma. *Oncol Rep*. 2011; 26(5): 1205–11. <https://doi.org/10.3892/or.2011.1412>.
65. Zhou JY, Zheng J, Yu ZF, et al. Comparative analysis of clinicoradiologic characteristics of lung adenocarcinomas with ALK rearrangements or EGFR mutations. *Eur Radiol*. 2015; 25(5): 1257–66. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3516-z>.
66. Ma JW, Jiang X, Wang YM, et al. Dual-energy CT-based radiomics in predicting EGFR mutation status non-invasively in lung adenocarcinoma. *Heliyon*. 2024; 10(2): e24372. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24372>.
67. Liu Y, Kim J, Balagurunathan Y, et al. Radiomic features are associated with EGFR mutation status in lung adenocarcinomas. *Clin Lung Cancer*. 2016; 17(5): 441–8.e6. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.02.001>.
68. Lu X, Li M, Zhang H, et al. A novel radiomic nomogram for predicting epidermal growth factor receptor mutation in peripheral lung adenocarcinoma. *Phys Med Biol*. 2020; 65(5): 055012. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab6f98>.
69. Tu W, Sun G, Fan L, et al. Radiomics signature: a potential and incremental predictor for EGFR mutation status in NSCLC patients, comparison with CT morphology. *Lung Cancer*. 2019; 132: 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.025>.
70. Principe B, Delprete C, Garolla E, et al. An explainable radiogenomic framework to predict mutational status of KRAS and EGFR in lung adenocarcinoma patients. *Bioengineering*. 2023; 10(7): 747. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10070747>.
71. Ma N, Yang W, Wang Q, et al. Predictive value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT radiomics for EGFR mutation status in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2024; 14: 1281572. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1281572>.
72. Zuo Y, Liu L, Chang C, et al. Value of multi-center <sup>18</sup>F-FDG PET/CT radiomics in predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma. *Med Phys*. 2024; 51(7): 4872–87. <https://doi.org/10.1002/mp.16947>.
73. Fuster-Matanzo A, Picó Peris A, Bellví Bataller F, et al. Prediction of oncogene mutation status in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis with a special focus on artificial intelligence-based methods. *Eur Radiol*. 2025; Sep 8. <https://doi.org/10.1007/s00330-025-11962-x>.
74. Zhu L, He W, Xie C, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for EGFR mutated non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Front Immunol*. 2024; 15: 1512468. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1512468>.
75. Suchowski K, Pöschinger T, Rehemtulla A, et al. Noninvasive bioluminescence imaging of AKT kinase activity in subcutaneous and orthotopic NSCLC xenografts: correlation of AKT activity with tumor growth kinetics. *Neoplasia*. 2017; 19(4): 310–20. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.02.005>.
76. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med*. 2018; 378(2): 113–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.
77. Cheng Y, He Y, Li W, et al. Osimertinib versus comparator EGFR TKI as first-line treatment for EGFR-mutated advanced NSCLC: FLAURA China, a randomized study. *Target Oncol*. 2021; 16(2): 165–76. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00794-6>.
78. Felip E, Cho BC, Gutiérrez V, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. *Ann Oncol*. 2024; 35(9): 805–16. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.541>.
79. Lim JU, Jung J, Kim YW, et al. Targeting the tumor microenvironment in EGFR-mutant lung cancer: opportunities and challenges. *Biomedicines*. 2025; 13(2): 470. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020470>.
80. Zeng A, Xiong Y, Zhang J, et al. Prognostic factors of resectable anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a retrospective analysis based on a single center. *Transl Lung Cancer Res*. 2024; 13(1): 16–33. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-606>.
81. Bearz A, Bertoli E, Stanzione B, et al. EML4-ALK: update on ALK inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(1): 308. <https://doi.org/10.3390/ijms26010308>.

82. Munarriz BJ, Liu G, Khan S. A new ALK inhibitor is not a game changer, but an older one is! *AME Clin Trials Rev.* 2024; 2. <https://doi.org/10.21037/actr-24-101>.
83. Biswas B, Ghadyalpatil NS, Patil S, et al. Real world study of safety and efficacy of lorlatinib as second line and beyond in ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer patients in India – a multicentre chart review study (ROSELAND). *Ecancermedalscience.* 2024; 18: 1667. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2024.1667>.
84. Gadgeel S, Rahman A, Osaghae U, et al. P3. 12D. 07 divarasib versus adagrasib or sotorasib in pretreated KRAS G12C+ advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2024; 19(10): S349. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.629>.
85. Schöneck M, Rehbach N, Lotter-Becker L, et al. Machine learning-based radiomics analysis for identifying KRAS mutations in non-small-cell lung cancer from CT images: challenges, insights and implications. *Life.* 2025; 15(1): 83. <https://doi.org/10.3390/life15010083>.
86. Nair JKR, Saeed UA, McDougall CC, et al. Radiogenomic models using machine learning techniques to predict EGFR mutations in non-small cell lung cancer. *Can Assoc Radiol J.* 2021; 72(1): 109–19. <https://doi.org/10.1177/0846537119899526>.
87. Miyashita H, Kato S, Hong DS. KRAS G12C inhibitor combination therapies: current evidence and challenge. *Front Oncol.* 2024; 14: 1380584. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1380584>.
88. Conroy R. Adagrasib shows meaningful activity in KRAS G12C-mutated solid tumors. *Cancer Network*, 2023. Available at: <https://www.cancernetwork.com/view/adagrasib-shows-meaningful-activity-in-kras-g12c-mutated-solid-tumors> (accessed 15.09.2025).
89. Stratmann JA, Althoff FC, Doebel P, et al. Sotorasib in KRAS G12C-mutated non-small cell lung cancer: a multicenter real-world experience from the compassionate use program in Germany. *Eur J Cancer.* 2024; 201: 113911. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113911>.
90. Del Re M, Russo A, Rolfo C. Changing the way we treat KRAS G12C non-small cell lung cancers. *AME Clin Trials Rev.* 2024; 2. <https://doi.org/10.21037/actr-23-12>.
91. Chen LN, Keating C, Leb J, et al. Unusual presentation of ROS1 rearranged metastatic non-small cell lung cancer. *Respir Med Case Rep.* 2024; 51: 102091. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2024.102091>.
92. Plodkowski AJ, Drilon A, Halpenny DF, et al. From genotype to phenotype: are there imaging characteristics associated with lung adenocarcinomas harboring RET and ROS1 rearrangements? *Lung Cancer.* 2015; 90(2): 321–5. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.09.018>.
93. Spitaleri G, Trillo Aliaga P, Attili I, et al. Non-small-cell lung cancers (NSCLCs) harboring RET gene fusion, from their discovery to the advent of new selective potent RET inhibitors: “shadows and fogs”. *Cancers.* 2024; 16(16): 2877. <https://doi.org/10.3390/cancers16162877>.
94. Ninatti G, Kirienko M, Neri E, et al. Imaging-based prediction of molecular therapy targets in NSCLC by radiogenomics and AI approaches: a systematic review. *Diagnostics.* 2020; 10(6): 359. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060359>.
95. Chen YH, Lue KH, Chu SC, et al. The value of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based radiomics in non-small cell lung cancer. *Tzu Chi Med J.* 2024; 37(1): 17–27. [https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj\\_124\\_24](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_124_24).
96. Xu X, Wu K, Zhao Y, Mei L. Stage I lung adenocarcinoma: the value of quantitative CT in differentiating pathological subtypes and predicting growth of subsolid nodules. *Medicine.* 2017; 96(16): e6595. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006595>.
97. Liu ZT, Shen JT, Lei YJ, et al. Molecular subtyping based on immune cell marker genes predicts prognosis and therapeutic response in patients with lung adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2023; 23(1): 1141. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11579-7>.
98. Long Y, Zhao R, Du X. Diagnostic accuracy of MRI-based radiomic features for EGFR mutation status in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2025; 14: 1428929. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1428929>.
99. Kludt C, Wang Y, Ahmad W, et al. Next-generation lung cancer pathology: development and validation of diagnostic and prognostic algorithms. *Cell Rep Med.* 2024; 5(9): 101697. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101697>.
100. Zhang Y, Wang G, Zhang Q, et al. The value of lung function assessment and testin expression detection in clinicopathological features and prognosis of NSCLC patients. *J Cardiothorac Surg.* 2024; 19(1): 223. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02720-z>.
101. Radiology Society of North America (RSNA). Radiologists central to burgeoning field of cancer radiogenomics. Available at: <https://www.rsna.org/news/2024/august/radiology-and-cancer-radiogenomics> (accessed 28.09.2025).
102. Anagnostopoulos AK, Gaitanis A, Gkiozos I, et al. Radiomics/radiogenomics in lung cancer: basic principles and initial clinical results. *Cancers.* 2022; 14(7): 1657. <https://doi.org/10.3390/cancers14071657>.
103. Barry N, Kendrick J, Molin K, et al. Evaluating the impact of the Radiomics Quality Score: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2025; 35(3): 1701–13. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-11341-y>.
104. Mao F, Hu Z, Shi R, et al. Unravelling the prognostic and operative role of intratumoural microbiota in non-small cell lung cancer: insights from 16S rRNA and RNA sequencing. *Clin Transl Med.* 2025; 15(1): e70156. <https://doi.org/10.1002/ctm.2.70156>.
105. Chi M, Liu J, Mei C, et al. TEAD4 functions as a prognostic biomarker and triggers EMT via PI3K/AKT pathway in bladder cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 175. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02377-3>.
106. Pan Y, Shi L, Liu Y, et al. Multi-omics models for predicting prognosis in non-small cell lung cancer patients following chemotherapy and radiotherapy: a multi-center study. *Radiother Oncol.* 2025; 204: 110715. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2025.110715>.
107. Zhao B, Derclé L, Yang H, et al. Annotated test-retest dataset of lung cancer CT scan images reconstructed at multiple imaging parameters. *Sci Data.* 2024; 11(1): 1259. <https://doi.org/10.1038/s41597-024-04085-3>.