

Сравнительный анализ чувствительности *Streptococcus pyogenes* и эффективности антибактериальной терапии при хроническом тонзиллите

Е.С. Буренков, П.Н. Золотарев

ЧУО ОВО «Медицинский университет «Реавиз» (Самара, Российская Федерация)

Аннотация

Обоснование. Рост антибиотикорезистентности *Streptococcus pyogenes* при хроническом тонзиллите остается глобальной проблемой, усугубляемой нерациональным использованием антибактериальных препаратов, низкой приверженностью пациентов к терапии и распространением устойчивых штаммов. Особую тревогу вызывает противоречие между относительно высокой чувствительностью микроорганизмов *in vitro* и сниженной клинической эффективностью препаратов *in vivo*, что требует углубленного анализа причин таких расхождений.

Цель. Исследование направлено на оценку эффективности различных групп антибактериальных препаратов *in vitro* и *in vivo*, применяемых для лечения хронического тонзиллита в период обострения.

Материал и методы. По данным амбулаторным карт и микробиологического исследования определена группа пациентов, у которых *S. pyogenes* был основным значимым фактором развития хронического тонзиллита. Проведена оценка резистентности возбудителя диско-диффузионным методом. Изучена клиническая эффективность антибиотиков на основании объективных критериев. Выполнено исследование изолятов *S. pyogenes*, совместно инкубированных с антибактериальным препаратом методом спектроскопии комбинационного рассеяния.

Результаты. Проведенный анализ выявил несоответствия между полученными данными диско-диффузионного метода *in vitro* и кли-

ническими результатами. По данным диско-диффузионного теста к полусинтетическим пенициллинам были чувствительны только 87,6% пациентов, при этом в 28,2% случаев клинический эффект был неполным или отсутствовал. Незначительно, но лучшие результаты получены в случае применения ингибиторозащищенных пенициллинов. Макролиды, демонстрирующие 88,5% эффективности *in vitro*, не позволяли достигать полного эффекта от лечения у 26,6% пациентов. Сопоставимые результаты были получены при анализе цефалоспоринов. Наименьшая чувствительность *S. pyogenes in vitro* выявлена к фторхинолонам, что не позволяло достигать адекватного клинического эффекта у 28,0% пациентов. Спектроскопия комбинационного рассеяния позволила оценить чувствительность к одному из наиболее часто применяемых антибактериальных препаратов.

Выводы. Значимая разница между лабораторными и клиническими данными обусловлена не только возможной антибиотикорезистентностью, механизмы которой также рассмотрены, но и влиянием внутренних факторов, которые следует учитывать при выборе этиотропной терапии хронического тонзиллита в период обострения.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, антибиотикорезистентность, клинический эффект, спектроскопия комбинационного рассеяния.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Мирзабеков М.К., Тихонский Н.Д., Школьник М.И., Богомолов О.А., Трухачева Н.В. Прогнозирование безрецидивной выживаемости больных с почечно-клеточным раком и опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены I-II уровня с использованием расширенной модели Кокса и методов машинного обучения. Наука и инновации в медицине. 2025;10(3):XX-XX.
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM686422>

Сведения об авторах

Мирзабеков М.К. – аспирант.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8365-7672>

E-mail: musabek.mirzabekoff@yandex.ru

Тихонский Н.Д. – преподаватель кафедры физики и информатики.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3077-1776>

E-mail: wirelessm8@mail.ru

Школьник М.И. – д-р мед. наук, главный научный сотрудник, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0589-7999>

E-mail: shkolnik_phd@mail.ru

Богомолов О.А. – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-9076>

E-mail: urologbogomolov@gmail.com

*Трухачева Нина Васильевна – канд. пед. наук, доцент

кафедры физики и информатики.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7894-4779>

E-mail: tn10@mail.ru

*Автор для переписки

Получено: 30.05.2025

Одобрено: 13.07.2025

Опубликовано: 12.08.2025

Comparative analysis of *Streptococcus pyogenes* sensitivity and effectiveness of antibacterial therapy in chronic tonsillitis

Evgenii S. Burenkov, Pavel N. Zolotarev

Medical University "Reaviz" (Samara, Russian Federation)

Abstract

Background. The rise in antibiotic resistance of *Streptococcus pyogenes* in chronic tonsillitis remains a global issue, exacerbated by irrational use of antibacterial drugs, low patient adherence to therapy, and the spread of resistant strains. The discrepancy between the relatively high *in vitro* sensitivity of microorganisms and the reduced clinical efficacy of drugs *in vivo* is of particular concern and requires an in-depth analysis of the causes of such disparities.

Aim. The study aims to evaluate the efficacy of various groups of antibacterial drugs *in vitro* and *in vivo* used to treat chronic tonsillitis during exacerbations.

Material and methods. Based on outpatient records and microbiological studies, a group of patients was identified in whom *S. pyogenes* was the primary significant factor in the development of chronic tonsillitis. The sensitivity of the pathogen to commonly used antibacterial drugs was assessed using the disk-diffusion method. Clinical efficacy of antibiotic therapy was evaluated based on objective criteria. Additionally, isolates of *S. pyogenes* co-incubated with antibacterial agents were analyzed using Raman spectroscopy.

Results. The analysis revealed discrepancies between *in vitro* disk-diffusion data and clinical outcomes. According to the disk-diffusion test, 87.6% of patients showed sensitivity to semi-synthetic penicillins, yet incomplete or absent clinical efficacy was observed in 28.2% of cases. Slightly better results were obtained with inhibitor-protected penicillins. Macrolides, demonstrating 88.5% efficacy *in vitro*, failed to achieve full therapeutic effects in 26.6% of patients. Comparable results were observed with cephalosporins. The lowest *in vitro* sensitivity of *S. pyogenes* was noted for fluoroquinolones, leading to inadequate clinical efficacy in 28.0% of patients. Raman spectroscopy enabled the assessment of sensitivity to one of the most frequently used antibacterial agents.

Conclusions. The significant gap between laboratory and clinical data is attributed not only to potential antibiotic resistance mechanisms (which are also discussed) but also to the influence of internal factors that must be considered when selecting etiotropic therapy for chronic tonsillitis during exacerbations.

Keywords: chronic tonsillitis, antibiotic resistance, clinical efficacy, Raman spectroscopy.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Mirzabekov MK, Tikhonskii ND, Shkolnik MI, Bogomolov OA, Trukhacheva NV. Prediction of recurrence-free survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombosis of the renal and inferior vena cava of levels I-II using an extended Cox model and machine learning methods. *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(3):XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM686422>

Information about authors

Musabek K. Mirzabekov – postgraduate student.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8365-7672>

E-mail: musabek.mirzabekoff@yandex.ru

Nikolai D. Tikhonskii – lecturer at the Department of Physics and Informatics.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3077-1776>

E-mail: wirelessm8@mail.ru

Mikhail I. Shkolnik – MD, Dr. Sci. (Medicine), chief researcher, Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0589-7999>

E-mail: shkolnik_phd@mail.ru

Oleg A. Bogomolov – MD, Cand. Sci. (Medicine),

senior researcher, Associate professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-9076>

E-mail: urologbogomolov@gmail.com

*Nina V. Trukhacheva – Cand. Sci. (Pedagogics), Associate

professor of the Department of Physics and Informatics.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7894-4779>

E-mail: tn10@mail.ru

*Corresponding Author

Received: 30.05.2025

Accepted: 13.07.2025

Published: 12.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Хронический тонзиллит остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний среди трудоспособного населения [1]. Вирусы, бактерии (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*), а также ряд грибов хорошо известны как потенциальные возбудители, поддерживающие воспалительную реакцию в миндалинах в сочетании с действием неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов [2]. Лидирующая роль в развитии хронических форм тонзиллита принадлежит *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), который, являясь внеклеточным патогеном, способен сохраняться в тканях миндалин за счет экспрессии широкого спектра вирулентных белков, модифицирующих механизмы ответной реакции иммунных клеток [3].

Антибактериальные препараты являются основой терапии хронического тонзиллита. Эффективность их зависит от структуры действующего вещества, дозировки, кратности, путей, длительности введения и характеристик возбудителей, обеспечивающих чувствительность к ним [4, 5]. Согласно действующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронического тонзиллита, при обнаружении *S. pyogenes* в тканях миндалин препаратами выбора для его консервативного лечения являются β-лактамы¹. По данным исследований, *S. pyogenes* сохраняет высокую чувствительность к ингибиторозащищенным и синтетическим пенициллинам, демонстрируя уровень устойчивости к ним не более 1%. Тем не менее частота неудовлетворительных результатов в клинике, даже при корректно проведенной антибактериальной терапии, значительно выше, что остается актуальной проблемой клинической фармакологии и требует всесторонней оценки [6].

ЦЕЛЬ

Провести оценку чувствительности *S. pyogenes in vitro* и клинической эффективности к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам для лечения хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической I степени форм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методом случайной выборки сформирована группа из 144 пациентов трех внутригородских районов города Самары, состоящих к концу 2020 года на диспансерном учете с простой и токсико-аллергической формой I степени хронического тонзиллита. Форму заболевания устанавливали по данным амбулаторных карт согласно классификации Б.С. Преображенского (1954) и В.Т. Пальчуна (1977). Среди участников исследования было 76 мужчин (52,8%) и 68 женщин (47,2%). Эти пациенты с учетом возрастных критериев ВОЗ (2016) были разделены на две группы: первая (n=86) – молодого возраста (18–44 года); вторая (n=58) – среднего возраста (45–59 лет). Критериями исключения являлись отсутствие подтвержденного хронического тонзиллита по данным амбулаторных карт; наличие объективных признаков токсико-аллергической формы хронического тонзиллита II степени (декомпенсированная форма); низкая приверженность или отказ от курсов межрецидивной терапии в анамнезе заболевания; наличие эпизодов самолечения. Группы имели статистически значимые отличия по критерию длительности заболевания, которая у пациентов первой группы составила 7,8±2,9 года, у пациентов второй группы – 14,1±2,7 года.

В обеих группах было выполнено стандартное микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого

¹ Хронический тонзиллит. Клинические рекомендации. 2024. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/84-2024/18329> (дата обращения: 15.03.2025).

небных миндалин и слизистой оболочки задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы. При оценке результатов учитывали только этиологически значимые патогенные микроорганизмы и их диагностически значимый рост (более 10^4 КОЕ/тампон или КОЕ/мл или КОЕ/грамм). Сопутствующую микрофлору (менее 10^4 КОЕ/тампон или КОЕ/мл или КОЕ/грамм) не учитывали. Среди пациентов, у которых *S. pyogenes* был идентифицирован как основной возбудитель, выполнено изучение его чувствительности к антибиотикам различных групп (полусинтетические пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины, фторхинолоны), применяемым для лечения хронического тонзиллита, диско-диффузионным методом Кирби – Бауэра *in vitro*¹. Интерпретацию результатов проводили с учетом значения полученных диаметров зон подавления микробактериального роста (менее 19 мм – антибиотикоустойчивые; 20–27 мм – промежуточные; более 28 мм – антибиотикочувствительные).

У пациентов, у которых *S. pyogenes* выявлен в качестве основного возбудителя, был проведен ретроспективный анализ клинической эффективности проводимой антибактериальной терапии в период обострений на основании данных критериев объективной оценки воспалительного процесса ротоглотки (В.Т. Пальчун, А.И. Крюков, 2001) в динамике по данным амбулаторных карт.

Дополнительно у пациентов (n=113) с хроническим тонзиллитом было проведено исследование чувствительности *S. pyogenes* к амоксиклаву методом спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР). Метод широко известен и успешно применяется для экспертизы подлинности лекарственных средств. Амоксилав был выбран как наиболее часто назначаемый препарат для лечения обострений хронического тонзиллита по данным амбулаторных карт в Стах дозе согласно инструкции по применению, которая включала 105,4 мкг/мл амоксициллина и 28,5 мкг/мл клавулановой кислоты. Спектроскопия выполнена в наборе проб, представляющих собой ротовую жидкость и фосфатно-солевой буфер в качестве растворителей, в которые добавляли взвесь *S. pyogenes*, соответствующую концентрации 0,5 стандарта МакФарланда, а затем антибиотик в искомой дозе. Пробы инкубировали в термостате при 370С в течение 2, 4, 6 часов, по истечении которых выполняли СКР. Метод реализовывали при помощи набора оборудования в совокупности составляющего стендовую модель, которая включала в себя спектрометр. Анализ спектров выполняли в четырех областях: 1155 см^{-1} , 1525 см^{-1} , 1033 см^{-1} и 1611 см^{-1} , а их итоговую обработку проводили при помощи программы Wolfram Mathematica 9.

Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0. Методы описательной статистики применены для общей характеристики полученных данных. Для сравнения средних значений в группах применяли критерий Стьюдента. Для оценки взаимосвязи между количественными переменными проведен корреляционный анализ. Силу и направление линейной зависимости определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона

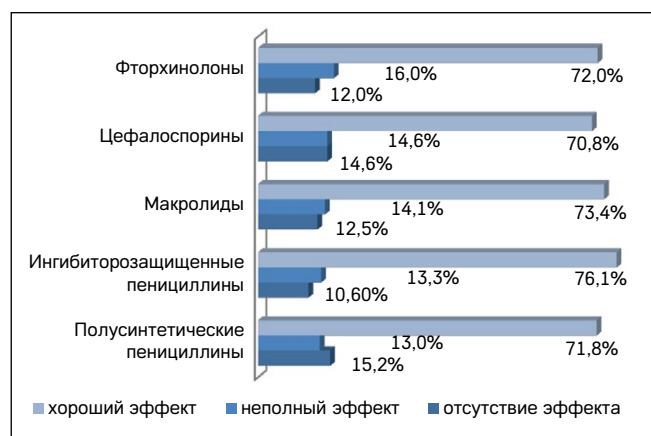


Рисунок 1. Показатели клинической эффективности терапии обострений хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической I степени форм различными видами антибактериальных препаратов у пациентов.

Figure 1. Clinical efficacy of antibacterial agents in the treatment of exacerbations of chronic tonsillitis (simple and toxic-allergic grade I forms) in patients.

(при нормальном распределении) или Спирмена (для непараметрических данных). Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро – Уилка. Статистическую значимость оценивали при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основным возбудителем хронического тонзиллита у 113 пациентов обеих групп был *S. pyogenes*. Он был выделен как этиологически значимый возбудитель у 82,5% пациентов первой группы и 72,4% пациентов второй группы. У 12,8% пациентов первой группы и 19,0% пациентов второй группы данный вид микроорганизма высеивали в сочетании с другими значимыми патогенами, такими как *Streptococcus pneumoniae* и/или *Staphylococcus aureus*. При этом во второй группе достоверно в большем числе случаев (I – 19,0% vs II – 4,7%, $p < 0,001$) выявляли присутствие *Candida spp.*

Для лечения обострений обусловленного *S. pyogenes* хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической I степени форм у пациентов по данным амбулаторных карт применяли различные антибиотики, среди которых наиболее часто назначаемыми были следующие группы: ингибиторозащищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины, полусинтетические пенициллины, а в ряде случаев фторхинолоны. Проведенный анализ клинической эффективности применения этих групп антибактериальных препаратов при лечении обострений показал различные результаты (**рисунок 1**).

Независимо от вида применяемого антибактериального препарата 78 (69,0%) пациентов положительного клинического эффекта не достигали либо он был неполным, что требовало коррекции схемы терапии в виде увеличения длительности курса, изменения среднесуточной дозировки, замены или присоединения второго антибактериального лекарственного средства. Среди пациентов, у которых при лечении обострения был достигнут хороший клинический эффект, не было выявлено статистически значимых отличий, связанных с выбором конкретного вида антибактериального препарата.

¹ Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Смоленск: МАКМАХ, СГМУ, 2024. 192 с.

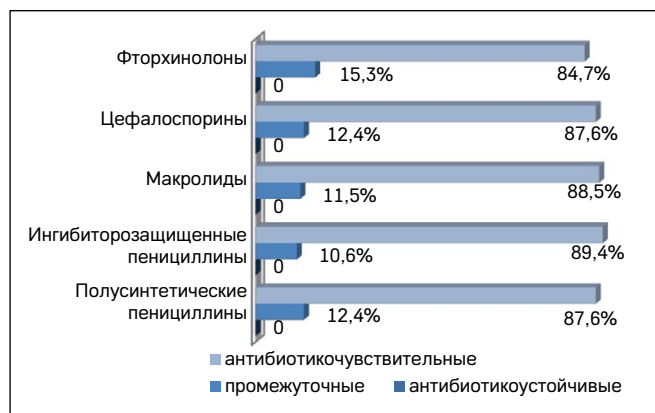


Рисунок 2. Показатели чувствительности *S. pyogenes* к различным видам антибактериальных препаратов у пациентов с хроническим тонзиллитом простой и токсико-аллергической I степени форм *in vitro*.

Figure 2. Susceptibility of *S. pyogenes* to various antibacterial agents in patients with chronic tonsillitis (simple and toxic-allergic grade I forms) *in vitro*.

Результаты диско-диффузионного метода оценки чувствительности *S. pyogenes* к различным группам антибактериальных препаратов *in vitro* не выявили ни одного случая полностью устойчивого штамма. Однако были получены данные, свидетельствующие о промежуточных значениях диаметров подавления роста культуры *S. pyogenes*, что, возможно, было обусловлено активным процессом формирования антибиотикорезистентности (рисунок 2).

Результаты корреляционного анализа показали наличие умеренной положительной связи ($r=0,607$) между результатами промежуточной чувствительности *in vitro* и данными о неполном или отсутствующем клиническом эффекте *in vivo* (рисунок 3).

По данным СКР установлено, что при наличии чувствительности *S. pyogenes* к амоксиклаву в подавляющем числе проб в первые два часа инкубации отмечается исчезновение линейных значений, характеризующих лизис этиологического патогена. При этом у ряда пациентов в пробах исчезновение линейных значений было зафиксировано только после 6 часов инкубации.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический тонзиллит, особенно его токсико-аллергические формы, остаются сложной клинической задачей, во многом из-за возрастающей проблемы антибиотикорезистентности. Результаты проведенного исследования стали прямым подтверждением этой гипотезы.

Полусинтетические пенициллины, такие как амоксициллин и ампициллин, традиционно назначают при обострениях хронического тонзиллита в силу их ценовой привлекательности и хорошей биодоступности. Однако, как показали данные диско-диффузионного метода, у 12,4% пациентов отмечено формирование промежуточных показателей подавления роста *S. pyogenes*, что свидетельствует о формировании устойчивости. Этот феномен может быть объяснен необходимостью проведения длительного курса терапии полусинтетическими пенициллинами с возможностью коррекции дозы и в связи с этим низкой приверженностью пациентов к лечению. Только 8% пациентов способны соблюдать такой режим [7]. Кроме того, интернализация бактерий в эпителиальные клетки слизистой делает их



Рисунок 3. Сравнительные данные между показателями промежуточных зон подавления роста *S. pyogenes* *in vitro* и отсутствующим или неполным клиническим эффектом от применения различных видов антибактериальных препаратов при лечении обострений хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической I степени форм у пациентов.

Figure 3. Comparative analysis of intermediate inhibition zones for *S. pyogenes* *in vitro* and absent or incomplete clinical effects of antibacterial agents in the treatment of chronic tonsillitis exacerbations (simple and toxic-allergic grade I forms) in patients.

недоступными для действия β-лактамов [8]. Несмотря на редкую резистентность к пенициллинам *in vitro*, которая составляет менее 5%, их клиническую неэффективность обычно объясняют биологическими и поведенческими факторами [9].

Переход к ингибиторозащищенным пенициллинам, таким как амоксициллин/клавулановая кислота, позволил улучшить результаты лечения пациентов с хроническим тонзиллитом. Их клиническая неэффективность по данным исследования составила 10,6%, что несколько ниже, чем у полусинтетических аналогов. Клавулановая кислота подавляет большинство β-лактамаз, однако она неэффективна против штаммов с измененными пенициллин-связывающими белками [10]. Это согласуется с данными другого исследования, в котором в качестве причин резистентности указаны модификация мишеней или гиперпродукция ферментов. Для предотвращения активации такого механизма резистентности ингибиторозащищенные пенициллины требуют строгого контроля назначения [11].

Макролиды продемонстрировали парадоксальные результаты. Так, при чувствительности 88,5% *in vitro* их клиническая эффективность составила только 73,4%. Такие результаты возможно объяснить несколькими факторами. Во-первых, в России с 2007 года потребление макролидов возросло на 50%, что напрямую коррелирует с распространением резистентности через изученные механизмы егг-опосредованной модификации мишеней [12]. Во-вторых, перекрестная резистентность внутри класса снижает эффективность всех макролидов, даже если *in vitro* чувствительность сохраняется на высоком уровне [13]. Важно отметить, что в амбулаторной практике эту группу антибактериальных препаратов активно назначают из-за их удобства, заключающегося в коротком курсе при сравнительно небольшом числе побочных эффектов.

Цефалоспорины показали схожую с ингибиторозащищенными пенициллинами неэффективность (14,6%). Ограничение их применения связывают с распространением штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (ESBL) [14]. Однако цефалоспорины третьего

поколения до сих пор остаются препаратами выбора при осложненных инфекциях, поскольку сохраняют активность против большинства штаммов стрептококков.

Фторхинолоны, несмотря на их низкую клиническую эффективность, демонстрируют промежуточную зону подавления роста для 15,3% штаммов. Их ограниченная эффективность против *S. pyogenes* связана с тем, что фторхинолоны более активны в отношении грамотрицательных бактерий, а у грамположительных возбудителей развивается резистентность путем мутации в генах *gyrA/parC* и активацию систем активного выведения (efflux pumps). Это делает их применение при хроническом тонзиллите менее оправданным, особенно в регионах с высоким уровнем потребления фторхинолонов [15].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ чувствительности возбудителей, выделенных от пациентов с хроническим

тонзиллитом, не выявил полностью не чувствительные штаммы *S. pyogenes* к применяемым для лечения данного заболевания антибиотикам. Полученные показатели чувствительности *S. pyogenes in vitro* выше клинической эффективности *in vivo* для группы полусинтетических пенициллинов – на 18,0%; ингибиторозащищенных пенициллинов на – на 14,9%; цефалоспоринов – на 19,2%; фторхинолонов – на 15,0%; макролидов – на 17,1% соответственно. Ингибиторозащищенные пенициллины и цефалоспорины на текущий момент могут оставаться препаратами первой линии для терапии хронического тонзиллита, при этом следует ограничить применение макролидов и фторхинолонов при стрептококковых инфекциях, резервируя их для случаев подтвержденной чувствительности. Спектроскопия комбинационного рассеяния оказалась эффективным экспресс-методом определения персонифицированной чувствительности и может найти широкое применение в клинической практике. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Исследование проведено на базе кафедры фармации в 2024 году. Получено положительное заключение ЛЭК Медицинского университета «Реавиз» от 23.05.2024 г. №08.	Ethical Approval Statement. The study was conducted at the Department of Pharmacy in 2024. A positive conclusion was received from the LEC of the Reaviz Medical University No. 08 dated 23.05.2024.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Золотарев П.Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи. Буренков Е.С. – сбор и обработка данных, написание оригинального текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. Zolotarev P.N.: concept and design of the study, editing of the manuscript. Burenkov E.S.: data collection and processing, writing of the original text. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*. 1972;34(2):187-220. DOI: 10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x

2. Reva SA, Shaderkin IA, Zyatchin IV, Petrov SB. Artificial intelligence in cancer urology. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(2):46-51. [Рева С.А., Шадеркин И.А., Зятчин И.В., и др. Искусственный интеллект в онкоурологии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(2):46-51]. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-2-46-51

3. Du M, Haag DG, Lynch JW, et al. Comparison of the tree-based machine-learning algorithms to Cox regression in predicting the survival of oral and pharyngeal cancers: analyses based on SEER database. *Cancers*. 2020;11(10):2802. DOI: 10.3390/cancers12102802

4. Qiu X, Gao J, Yang J, et al. A comparison study of machine learning (random survival forest) and classic statistic (Cox proportional hazards) for predicting progression in high-grade glioma after proton and carbon ion radiotherapy. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:551420. DOI: 10.3389/fonc.2020.551420

5. Lundberg SM, Lee S-I. A unified approach to interpreting model predictions. *Advances in Neural Information Processing Systems*. 2017;30:4765-4774.

6. Gonen M, Heller G. Concordance probability and discriminatory power in proportional hazards regression. *Biometrika*. 2005;92(4):965-970. DOI: 10.1093/biomet/92.4.965

7. Liu Y, Zhou S, Wei H, An S. A comparative study of forest methods for time-to-event data: variable selection and predictive performance. *BMC Medical Research Methodology*. 2021;21(1):193. DOI: 10.1186/s12874-021-01386-8

8. Katzman JL, Shaham U, Cloninger A, et al. DeepSurv: personalized treatment recommender system using a Cox proportional hazards deep neural network. *BMC Medical Research Methodology*. 2018;18(1):24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0482-1>

9. Alabi RO, Elmusrati M, Leivo I, et al. Machine-learning explainability in nasopharyngeal cancer survival using LIME and SHAP. *Scientific Reports*. 2023;13(1):8984. DOI: 10.1038/s41598-023-35795-0

10. Kantidakis G, Putter H, Lancia C, et al. Survival prediction models since liver transplantation – comparisons between Cox models and machine-learning techniques. *BMC Medical Research Methodology*. 2020;20(1):277. DOI: 10.1186/s12874-020-01153-1

11. Byun S-S, Heo TS, Choi JM, et al. Deep-learning-based prediction of prognosis in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1242. DOI: 10.1038/s41598-020-80262-9

12. GraphPad Software. Multicollinearity in Cox proportional hazards regression. URL: https://www.graphpad.com/guides/prism/latest/statistics/stat_cox_reg_results_multicollinearity.htm

13. Moncada-Torres A, van Maaren MC, Hendriks MP, et al. Explainable machine learning can outperform Cox regression predictions and provide insights in breast-cancer survival. *Scientific Reports*. 2021;11(1):6968. DOI: 10.1038/s41598-021-86327-7

14. Park H, Jeong CW, Yuk H, et al. Influence of tumor thrombus on occurrence of distant venous thromboembolism and survival in patients with renal cell carcinoma after surgery. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:1076029618823288. DOI: 10.1177/1076029618823288

15. Shin D, Lim B, Song C, et al. Comparative analysis of oncologic outcomes in surgically treated patients with renal cell carcinoma and renal-vein thrombosis by pathologic subtypes. *Scientific Reports*. 2025;15(1):15946. DOI: 10.1038/s41598-025-00452-1

16. Yang B, Liu C-X, Wu R, et al. Development and validation of a DeepSurv nomogram to predict survival outcomes and guide personalized adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:895014. DOI: 10.3389/fonc.2022.895014

17. Schulz S, Woerl A-C, Jungmann F, et al. Multimodal deep learning for prognosis prediction in renal cancer. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:788740. DOI: 10.3389/fonc.2021.788740

18. Mahootiha M, Qadir HA, Aghayan D, et al. Deep-learning-assisted survival prognosis in renal cancer: a CT-scan-based personalized approach. *Heliyon*. 2024;10(2):e24374. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24374