

На правах рукописи

Хасанов Марат Зуфарович

**МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Тухбатуллин Мунир Габдулфатович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Зубарев Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Капустин Владимир Викторович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета (Д.001.027.02) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» и на сайте www.med.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного ученого совета
доктор медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ПЖ) являются наиболее распространенной урологической патологией у мужчин среднего и пожилого возраста (Torre L.A., 2015; Rawla P., 2019). По данным Международного агентства по исследованию рака в 2018 году в мире было выявлено почти 1,3 миллиона случаев рака предстательной железы (РПЖ) (7,6%) с наибольшей распространённостью у лиц пожилого и старческого возраста (старше 65 лет) (Bray R., 2018). Заболеваемость доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) также связана с возрастом, чаще диагностируется у мужчин среднего и пожилого возраста (Aaron L., 2016).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в настоящее время является наиболее распространенным способом визуализации структуры ПЖ. Стандартными на сегодняшний день являются В-режим и доплеровские методики. Однако данные, получаемые с их помощью, часто мало информативны (Назаренко Г.И., 2017; Russo G., 2012; Smeenge M., 2012; Postema A., 2015; Tangel M.R., 2018). Данное обстоятельство диктует включение в арсенал стандартного УЗИ дополнительных режимов (эластографию, внутривенное контрастирование). Изучение возможностей мультипараметрического УЗИ (МпУЗИ) в диагностике заболеваний ПЖ является актуальной задачей (Mannaerts С.К., 2018; Mannaerts С.К., 2019).

Степень разработанности проблемы

В 2017 году Европейская федерация обществ ультразвука в медицине и биологии предположила пороговое значение жесткости для РПЖ равное 35 кПа (Săftoiu A., 2019). В тоже время по данным литературы отмечается разброс предлагаемых пороговых значений жесткости для РПЖ разными исследователями (Митьков В.В., 2012; Barr R.G., 2012; Porsch M., 2015). Значимость контраст-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) в диагностике РПЖ отмечена многими исследователями (Mitterberger M.J.,

2010; Jiang J., 2012; Xie S.W., 2012; Uemura H., 2013; Zhao H.X., 2013; Huang H., 2016; Maxeiner A., 2018). Однако в текущих рекомендациях Европейская федерация ассоциаций по ультразвуку в медицине и биологии не рекомендует КУУЗИ ПЖ для клинического применения (Sidhu P., 2017). В связи с вышеизложенным было инициировано данное исследование.

Цель исследования

Улучшение диагностики заболеваний предстательной железы с использованием мультипараметрического ультразвукового исследования.

Задачи исследования

1. Оценить диагностическую информативность серошкальных и доплерографических режимов в диагностике очаговых образований предстательной железы.
2. Определить количественные показатели эластографии сдвиговой волной в дифференциальной диагностике очаговых образований предстательной железы и оценить их диагностическую значимость.
3. Разработать и оценить диагностическую значимость дополнительных количественных параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования в диагностике очаговых образований предстательной железы.
4. Оценить диагностические возможности мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике заболеваний предстательной железы, включающее в себя эластографию сдвиговой волной и внутривенное контрастное усиление.
5. Разработать рекомендации по совершенствованию протокола ультразвукового исследования предстательной железы.

Научная новизна исследования

Впервые в нашей стране проведен сравнительный анализ диагностических возможностей серошкальных, доплерографических режимов, ультразвуковой эластографии сдвиговой волной и контраст-усиленного ультразвукового исследования в диагностике заболеваний предстательной железы.

Определена информативность УЭСВ в диагностике ДГПЖ и определено пороговое значение. Установлена полезность качественного и количественного анализа КУУЗИ в диагностике рака предстательной железы. Впервые разработаны способы количественной оценки формы кривой «время-интенсивность» КУУЗИ в диагностике рака предстательной железы и доказана их высокая диагностическая ценность.

Проведен сравнительный анализ диагностической информативности количественной оценки формы кривой «время-интенсивность» в диагностике рака предстательной железы в рамках МпУЗИ. Доказана высокая информативность МпУЗИ в дифференциальной диагностике очаговых образований ПЖ.

По результатам работы получены патенты на изобретения «Способ диагностики злокачественных очаговых образований периферической зоны предстательной железы» (RU 2741212 С1. – Бюллетень № 3 от 22.01.2021 г.) и «Способ дифференциальной диагностики очаговых образований предстательной железы» (RU 2749126 С1. – Бюллетень № 16 от 04.06.2021 г.).

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании полученных результатов исследования доказано, что внедрение в практическую деятельность МпУЗИ ПЖ с использованием количественных параметров эластографии сдвиговой волной и контрастного усиления позволяет точнее определить наличие, степень риска злокачественности очаговых образований ПЖ и четко определить показания для проведения биопсии.

Впервые доказана эффективность применения дополнительных количественных параметров кривой время-интенсивность УЗИ с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых изменений ПЖ.

Внедрение протокола МпУЗИ ПЖ с использованием объективных количественных параметров эластографии сдвиговой волной и контрастного усиления позволило улучшить диагностику заболеваний ПЖ.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование включало 3 этапа. На первом этапе осуществлялся анализ литературы по теме исследования. Всего был изучен 191 источник, из них отечественных 60, зарубежных 131.

На втором этапе были обследованы 208 пациентов, включенных в исследование с учетом критериев включения и исключения.

На третьем этапе производился анализ, обобщение и статистическая обработка полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Ультразвуковые признаки серошкального и доплерографических режимов не обладают достаточной информативностью в диагностике очаговых заболеваний предстательной железы.
2. Количественные параметры эластографии сдвиговой волны высокоинформативны в диагностике очаговых заболеваний предстательной железы.
3. Разработанные дополнительные количественные параметры кривой время-интенсивность УЗИ предстательной железы с контрастным усилением обладают высокими диагностическими показателями в диагностике РПЖ.
4. МпУЗИ ПЖ с использованием количественных параметров эластографии сдвиговой волной и контрастного усиления является высокоинформативным методом диагностики очаговых заболеваний предстательной железы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Точность результатов обусловлена достаточной выборкой пациентов (общее количество 208 пациентов) и использованием современных статистических методов анализа. Проверена первичная документация (база данных, протоколы ультразвуковых исследований, результаты статистического анализа). Выводы вытекают из результатов исследования и решают поставленные задачи. Практические рекомендации аргументированы проведенным исследованием и предложены для использования в практической деятельности.

Апробация диссертационной работы проводилась на совместном заседании сотрудников кафедр ультразвуковой диагностики, онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, сотрудников ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» 14 мая 2021 г. (протокол №4 от 14 мая 2021 г.).

Основные положения диссертационной работы доложены на: III, IV съездах специалистов ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа (Казань, 2014 г.; Чебоксары, 2017 г.); VII съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 2015 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Ультразвуковая диагностика в современной клинике» (Казань, 2016 г.); V съезде специалистов ультразвуковой диагностики Юга России (Геленджик, 2016 г.); Всероссийской мультидисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики и лечения в гастроэнтерологии поверхностно-расположенных органов» (Казань, 2018 г.); VIII съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (Красноярск, 2018 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики» (Казань, 2018 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в ультразвуковой диагностике» (Казань, 2019 г.); XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020» (Москва, 2020 г.); XX Конгрессе Российского общества урологов (онлайн формат, 2020 г.).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 в журналах, определенных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований. Получены 2 патента на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список использованной литературы включает 191 источник, из них 60 отечественных и 131 иностранных. Иллюстративный материал представлен 25 таблицами и 44 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект, материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» и на клинической базе кафедры ультразвуковой диагностики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ в период с ноября 2016 г. по октябрь 2020 г. В исследование было включено 208 пациентов. Всем пациентам были сделаны анализ крови на общий простат-специфический антиген (ПСА), пальцевое ректальное исследование (ПРИ), МпУЗИ ПЖ (В-режим, цветовое и энергетическое доплеровское картирование, ультразвуковая эластография сдвиговой волной (УЭСВ)). 66 пациентам из группы с подозрением на РПЖ дополнительно было сделано УЗИ с внутривенным контрастным усилением. Референтным методом у пациентов с подозрением на РПЖ была системная биопсия из 12 точек, дополненная при необходимости прицельными заборами ткани из зон интереса. В таблице 1 представлены критерии включения и исключения.

Таблица 1 – Критерии включения и исключения.

Группа	Критерии включения	Критерии исключения
Контроля	отсутствие жалоб урологического профиля, изменений ПРИ, УЗИ ПЖ, ПСА<4нг/мл	жалобы урологического профиля, изменения ПРИ, УЗИ ПЖ, ПСА>4нг/мл, отказ пациента
ДГПЖ	жалобы на ночную поллакиурию, слабую или прерывистую струю мочи, недержание мочи, чувство неполного опорожнения, увеличения длительности мочеиспускания, уровень ПСА<4 нг/мл, отсутствие уплотнений по данным ПРИ, очаговых изменений периферических отделов по УЗИ	значение ПСА>4 нг/мл, уплотнения по данным ПРИ, очаговые изменения периферических отделов по УЗИ, отказ пациента
Подозрением на РПЖ	ПСА>4 нг/мл, уплотнения по данным ПРИ, изменения периферической зоны по данным УЗИ	генерализованные опухолевые процессы, отказ пациента

По данным гистологического исследования пациенты были поделены на группу с диагностированным РПЖ в количестве 95 пациентов и группу с не подтвержденным РПЖ (группа сравнения) в количестве 52 пациента. Со всех 208 пациентов, включенных в исследование, было получено письменное согласие на участие в исследовании. По данным В-режима и доплерографии оценивались:

- 1) объем ПЖ,
- 2) размеры очаговых образований ПЖ,
- 3) эхогенность очаговых образований,
- 4) расположение очаговых образований,
- 5) количество очаговых образований,
- 6) контуры очаговых образований,
- 7) васкуляризация железы.

УЭСВ проводили на ультразвуковом аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) внутриволостным микроконвексным датчиком (3–12 МГц). Количественные измерения проводились в поперечной плоскости не менее 3-х раз с расчетом среднего значения в следующих зонах интереса:

- 1) очаговое образование периферической зоны,
- 2) интактный участок периферической зоны,
- 3) переходная зона.

В каждой зоне интереса автоматически определялись следующие значения модуля Юнга (E) в кПа: среднее значение (E_{mean}), максимальное значение (E_{max}), минимальное значение (E_{min}), стандартное отклонение (SD). Дополнительно рассчитывались индексы жесткости (SWE-ratio), полученные из следующих соотношений:

- 1) SWE-ratio 1 – E_{mean} переходной зоны / E_{mean} интактного участка периферической зоны,
- 2) SWE-ratio 2 – E_{mean} очагового образования периферической зоны / E_{mean} интактного участка периферической зоны,
- 3) SWE-ratio 3 – E_{mean} очагового образования периферической зоны / E_{mean} переходной зоны.

КУУЗИ проводили на ультразвуковом аппарате Resona 7 (Mindray, Китай) с использованием внутрисосудистого датчика 4–6 МГц в режиме Contrast (механический индекс (МИ) 0,08–0,12). Критерием отбора пациентов на КУУЗИ было наличие очагового образования периферической зоны по данным В-режима. В исследовании использовали УКП «Серы гексафторида» (Bracco Swiss, SA, Швейцария). Качественный анализ осуществлялся по признакам представленные в таблице 2.

Таблица 2 – Качественные признаки КУУЗИ

Признак	Вариант оценки
Контуры очага при контрастировании	– чёткие – нечёткие
Интенсивность контрастирования очага в сравнении с интактным симметричным участком периферической зоны	– изоинтенсивное – гипоинтенсивное – гиперинтенсивное
Характер контрастирования очага	– однородное – неоднородное
Скорость накопления УКП в очаге в артериальную фазу (до 45–50 сек. от начала исследования) в сравнении с симметричным участком периферической зоны	– сопоставимое – быстрое – медленное
Скорость вымывания УКП в очаге в венозную фазу (после 45–50 сек. от начала исследования) в сравнении с симметричным участком периферической зоны	– сопоставимое – быстрое – медленное

Количественный анализ кривых «время-интенсивность» осуществлялся в 3-х зонах интереса, аналогично как при эластометрии. Сначала оценивали форму кривых «время-интенсивность» с выделением 4 вариантов:

- 1 – быстрый подъем с первых секунд с последующим быстрым падением,
- 2 – быстрый подъем с первых секунд с последующим умеренным падением,
- 3 – умеренный подъем с первых секунд с последующим умеренным падением,
- 4 – умеренный подъем с первых секунд с последующей фазой плато.

Затем оценивались следующие количественные параметры:

- 1) TTP (time to peak, сек.) – время до момента, когда интенсивность накопления УКП в зоне интереса достигает максимального значения,
- 2) PI (peak intensity, дБ) – максимальная интенсивность контрастного усиления,
- 3) DT/2 (descending time, сек.) – время, за которое интенсивность контрастного усиления падает до половины максимального значения,
- 4) AUC (area under the curve, дБ/сек.) – площадь под кривой.
- 5) Индекс КУУЗИ 1 (TTP, PI, DT/2, AUC) = параметр очагового образования периферической зоны (TTP, PI, DT/2, AUC) / аналогичный параметр симметричного участка периферической зоны без видимых изменений.
- 6) Индекс КУУЗИ 2 (TTP, PI, DT/2, AUC) = Параметр очагового образования периферической зоны (TTP, PI, DT/2, AUC) / аналогичный параметр переходной зоны предстательной железы

Заключительный этап количественного анализа заключался в количественной оценке формы кривых «время-интенсивность» путем вычисления углов накопления и вымывания. Схема построения углов показана на рисунке 1.

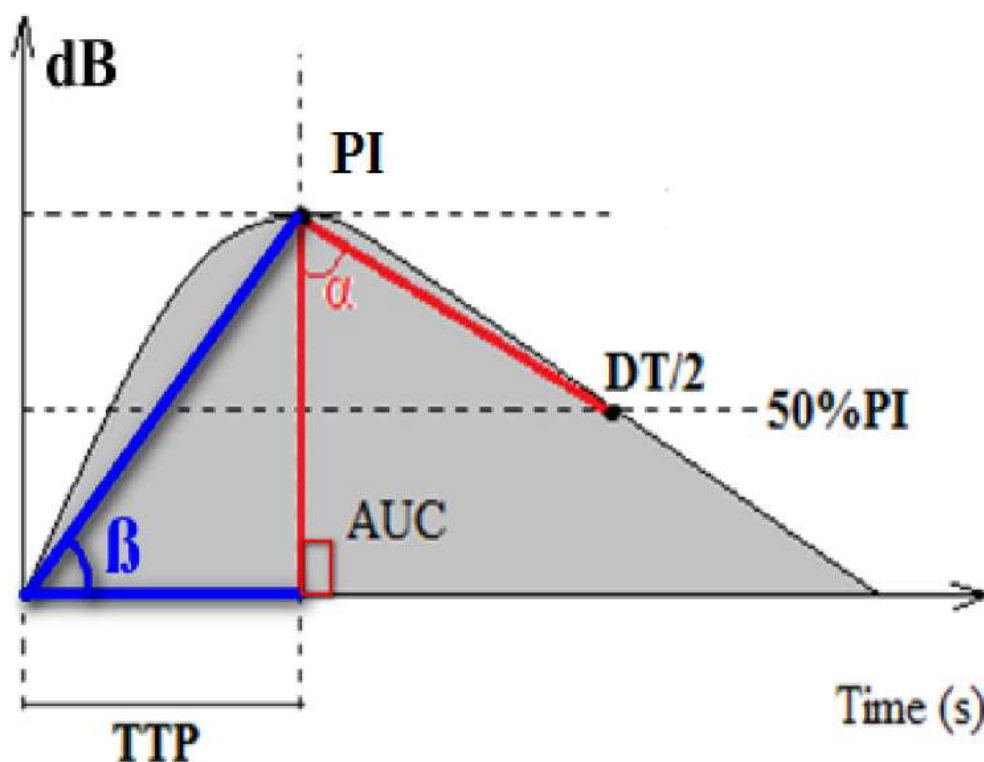


Рисунок 1 – Схема кривой «время-интенсивность» с анализируемыми количественными параметрами, где PI – пик интенсивности, TTP – время до пика интенсивности, DT/2 – время полувыведения УКП, AUC – площадь под кривой, α – угол вымывания, β – угол накопления

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS (v.13.0). Достоверность различий переменных оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 и критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$. Количественные параметры в работе представлены в виде медианы, 25–75-го квартилей, минимального – максимального значений. Оценка взаимосвязи зафиксированных в ходе исследования количественных показателей проводилась с помощью корреляционного анализа с применением коэффициента корреляции Пирсона (r). Различия считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$. Значения коэффициента корреляции трактовались следующим образом: меньше 0,19 – очень слабая связь, от 0,2 до 0,29 – слабая связь, от 0,3 до 0,49 – умеренная связь, от 0,5 до 0,69 – средняя связь, больше 0,7 – сильная связь. Для оценки качества бинарной классификации

проводился ROC-анализ (receiver operating characteristic) с построением площади под кривой AUC (area under the curve). Значениях AUC трактовались следующим образом: от 0,9 до 1,0 – отличное, от 0,8 до 0,9 – очень хорошее, от 0,7 до 0,8 – хорошее, от 0,6 до 0,7 – среднее, меньше 0,6 – неудовлетворительное. Информативность диагностических методов работы оценивалась путем расчета чувствительности (Ч), специфичности (С), точности (Т), предсказательности положительного значения (ППЗ) и предсказательности отрицательного значения (ПОЗ) по общепринятым формулам:

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка значимости серошкального и доплерографических режимов в диагностике очаговых образований предстательной железы

Ультразвуковыми признаками РПЖ по данным В-режима, цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплеровского картирования (ЭДК) считали наличие гипоехогенного образования в периферической зоне с нечеткими, неровными контурами с асимметричным или диффузным распределением цветовых пятен с дезорганизацией сосудистого русла в периферической и переходной зонах.

По частоте встречаемости было выявлено достоверное различие ($P < 0,01$) следующих признаков узловых образований между группами РПЖ и сравнения: неровность контура, нечеткость контура, гипоехогенность, локализация в периферической зоне. По признаку гиперваскуляризация узла достоверного различия между группами РПЖ и сравнения выявлено не было.

При комплексной оценке диагностической информативности В-режима в диагностике РПЖ выполняли следующее правило – считали о наличии РПЖ при наличии любых двух и более признаков В-режима (локализация очага в периферической зоне, гипоехогенность очага, неровный контур, нечеткий контур).

При комплексной оценке диагностической информативности В-режима и доплерографических режимов в диагностике РПЖ выполняли следующее

правило – считали о наличии РПЖ при одновременной регистрации любых двух и более признаков В-режима (локализация очага в периферической зоне, гипоэхогенность очага, неровный контур, нечеткий контур) и признака гиперваскуляризации очага. В Таблице 3 представлена полученная информативность.

Таблица 3 – Информативность серошкальных и доплерографических признаков УЗИ в диагностике рака предстательной железы

Признак	Ч., %	С., %	Т., %	ПЦПТ, %	ПЦОТ, %
Локализация очага в периферической зоне	88,4	36,5	70,1	71,8	63,3
Гипоэхогенность очага	88,4	28,9	67,3	69,4	57,7
Неровный контур очага	71,6	78,9	74,1	86,1	60,3
Нечеткий контур очага	84,2	46,2	70,7	74,1	61,5
Гиперваскуляризация очага	36,8	75,0	50,3	72,9	39,4
В-режим (2 признака)	82,1	32,7	64,6	69,0	50,0
В-режим (2 признака) + ЦДК, ЭДК	84,2	76,9	81,6	87,0	72,7

Таким образом информативность серошкального и доплерографических режимов в диагностике РПЖ не оптимальна. Очевидно, что включение в стандартное УЗИ дополнительных ультразвуковых режимов является необходимым условием.

Оценка значимости ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в диагностике очаговых заболеваний предстательной железы

Для эластографической характеристики неизменной ПЖ и гиперплазированной переходной зоны была сформирована группа контроля (n=28) и группа ДГПЖ (n=33). Параметры E_{mean} , E_{min} , E_{max} в группе ДГПЖ достоверно превышали их значения в группе контроля ($P < 0,01$). Также внутри групп данные показатели эластометрии с переходных зон были достоверно выше аналогичных показателей с периферической зоны ($P < 0,01$). По значению SD и индексу SWE-ratio 1 между группами не было выявлено достоверных различий. Возможности УЭСВ в дифференциальной диагностике нормальной переходной зоны и гиперплазированной переходной

зоны ПЖ оценены методом ROC-анализа. Наиболее оптимальное сочетание чувствительности и специфичности показал параметр E_{mean} больше или равно 30,2 кПа со значениями 84,8 и 89,3% соответственно, ППЗ для этого порогового значения модуля Юнга составила 90,3%, ПОЗ 83,3%.

Для эластографической характеристики РПЖ проанализированы данные УЭСВ группы РПЖ ($n=95$) и группы сравнения ($n=52$). E_{mean} , E_{min} , E_{max} , SD и SWE -ratio 2 очаговых образований периферической зоны группы РПЖ были достоверно выше параметров жесткости очаговых образований периферической зоны группы сравнения ($P \leq 0,01$). Для оценки информативности параметров эластометрии модуля Юнга (E_{mean} , E_{min} , E_{max} , SWE -ratio) в диагностике РПЖ использовался ROC анализ. Осуществлено межгрупповое сравнение показателей эластометрии очаговых образований периферической зоны в группах РПЖ и сравнения. Наиболее оптимальные параметры информативности показал параметр $E_{mean} \geq 37,8$ кПа с чувствительностью 85,3%, специфичностью 88,4%, ППЗ 94,2%, ПОЗ 73,1%. Пороговое значение индекса жесткости SWE -ratio 2 $\geq 1,94$ характеризовалось следующей информативностью – чувствительность 80,0%, специфичность 94,4%, ППЗ 96,8%, ПОЗ теста 69,4%.

Оценка значимости контраст-усиленного ультразвукового исследования в диагностике очаговых образований предстательной железы

66 пациентам с подозрением на РПЖ было проведено КУУЗИ. По данным гистологического исследования РПЖ был диагностирован у 41 пациентов, группу сравнения составили 25 пациентов. Между группами было выявлено достоверное различие частоты встречаемости следующих анализируемых качественных признаков КУУЗИ очаговых образований периферической зоны: характер контрастирования очага, скорость накопления контрастного препарата относительно интактной паренхимы периферической зоны артериальную фазу (до 45–50 сек. от начала исследования), скорость вымывания контрастного препарата относительно интактной паренхимы

периферической зоны в венозную фазу (после 45–50 сек. от начала исследования). Наиболее информативный качественный признак «быстрое вымывание контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы в венозную фазу» с чувствительностью 58,5%, специфичностью 96,0%.

Анализ оценки формы кривых показал, что для очагов группы сравнения был характерен 2 вариант формы кривой (44,0%), для очагов РПЖ 1 вариант формы кривой (83,0%). Чувствительность 1 варианта формы кривой «время-интенсивность» (быстрый подъем с первых секунд с последующим быстрым падением) в диагностике РПЖ составила 82,9%, специфичность 88,0%, точность 84,8%, ППЗ 92,0%, ПОЗ 75,9%.

Анализ количественных параметров кривых «время-интенсивность» построенных в зоне очагового образования периферической зоны ПЖ в группах РПЖ и сравнения показал статистически значимое различие по следующим параметрам: PI, TTP, DT/2, AUC, угол α , угол β ($P < 0,01$). Анализ рассчитываемых индексов КУУЗИ 1 в группах РПЖ и сравнения показал статистически значимое различие для индекса PI ($P < 0,05\%$) и для индексов TTP, DT/2 ($P < 0,01$). Для индексов КУУЗИ 2 статистически значимое различие установлено для индекса PI ($P < 0,05\%$).

Диагностические возможности количественных параметров КУУЗИ (PI, TTP, DT/2, AUC, угол α , угол β), Индексов КУУЗИ 1 (PI, TTP, DT/2), Индекса КУУЗИ 2 (PI) в дифференциальной диагностике очаговых изменений периферической зоны были оценены методом ROC-анализа. Среди абсолютных параметров, лучшую информативность в диагностике РПЖ показал тест « $PI \geq 34,1$ дБ» – Ч 75,6%, Ч 84,0%, ППЗ 88,9%, ПОЗ 70,0%. Среди индексов КУУЗИ 1 лучшую Ч и ПОЗ показал тест «Индекс 1 $PI \geq 1,004$ » – 92,7 и 80,0% соответственно. Лучшую С и ППЗ показал тест «Индекс 1 $DT/2 \leq 0,993$ » – 68,0 и 79,0% соответственно. Лучшую Т показали тесты «Индекс 1 $PI \geq 1,004$ » и «Индекс 1 $TTP \leq 0,955$ » по 75,80%. Информативность

порогового значения «Индекс $2 PI \geq 0,795$ » была ниже абсолютного параметра $PI - Ч 70,7\%$, $С 60,0\%$, $ППЗ 74,4\%$, $ПОЗ 55,6\%$.

По результатам анализа чувствительность теста «угол накопление $\beta \geq 69,5^\circ - РПЖ$ » составила $73,2\%$, $С 60,0\%$. Чувствительность теста «угол вымывания $\alpha \leq 69,5^\circ - РПЖ$ » составила $63,4\%$, $С 56,0\%$. Учитывая высокую информативность 1 варианта формы кривой «время-интенсивность» в диагностике РПЖ, оценку диагностической значимости углов накопления (β) и вымывания (α) осуществлялась при соблюдении следующего решающего правила – считали, что заболевание есть при положительном результате обоих параметров. При такой оценке чувствительность комплекса «угол $\beta \geq 69,5^\circ +$ угол $\alpha \leq 69,5^\circ - РПЖ$ » составила $92,7\%$, $С 80,0\%$, $Т 87,9\%$, $ППЗ 88,4\%$, $ПОЗ 87,0\%$.

Оценка значимости мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике рака предстательной железы

Оценка информативности МпУЗИ в диагностике очаговых образований ПЖ осуществлялась по результатам обследования 66 пациентов. Был проведен анализ диагностической информативности режимов в различных комбинациях. В Таблице 4 представлены результаты проведенного анализа.

Таблица 4 – Информативность ультразвуковых режимов в диагностике РПЖ

Режимы	Ч, %	С, %	Т, %	ПЦПТ, %	ПЦОТ, %
В-режим	87,8	40,0	69,7	70,6	66,7
ЦДК, ЭДК	31,7	60,0	42,4	56,5	34,9
УЭСВ	87,8	92,0	89,4	94,7	82,1
КУУЗИ	92,7	80,0	87,9	88,4	87,0
В-режим + ЦДК, ЭДК	85,4	68,0	78,8	81,4	73,9
В-режим + УЭСВ	78,1	92,0	83,3	94,1	71,9
В-режим + КУУЗИ	92,7	68,0	83,3	82,6	85,0
МПУЗИ: В-режим + ЦДК + ЭДК + УЭСВ + КУУЗИ	82,9	92,0	86,4	94,4	76,7
МПУЗИ: В-режим + УЭСВ + КУУЗИ	100,0	92,0	97,0	95,4	100,0

В связи с малой информативностью данных доплерографических режимов в диагностике РПЖ было принято решение убрать их из расчета. При такой диагностической матрице количество ложноположительных результатов составило 2 единицы, ложноотрицательных результатов не было.

Это обеспечило следующую информативность комплекса: Ч 100,0%, С 92,0%, Т 97,0%, ППЗ 95,4%, ПОЗ 100,0%. Обращает на себя внимание высокие показатели информативности УЭСВ при изолированной оценке – Ч 87,8%, С 92,0%, Т 89,4%, ППЗ 94,7%, ПОЗ 82,1%.

Протокол мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике заболеваний предстательной железы

По результатам данной работы был предложен уникальный алгоритм ультразвуковой диагностики очаговых заболеваний предстательной железы с использованием МпУЗИ. Первый этап включает в себя проведение ультразвукового исследования с использованием В-режима и доплерографии. По его результатам определяются две категории пациентов: с наличием очагового образования периферической зоны и без очагового образования периферической зоны. Второй этап включает в себя использование режима УЭСВ. По его результатам пациенты с показателями эластометрии периферической зоны: $E_{mean} \geq 37,8$ кПа или $SWE\text{-ratio } 1 \geq 1,94$ проходят стандартную биопсию ПЖ, при необходимости дополненную прицельными заборами. Пациентам с выявленным очаговым образованием периферической зоны по данным серошкального и доплерографических режимов, но с показателями модуля Юнга периферической зоны $E_{mean} < 37,8$ кПа и $SWE\text{-ratio } 1 < 1,94$ рекомендовано проведение КУУЗИ ПЖ с расчетом углов накопления и вымывания. Пациенты с одновременным значением угла накопления больше или равно $69,5^\circ$ и угла вымывания меньше или равно $69,5^\circ$ проходят стандартную биопсию ПЖ, при необходимости дополненную прицельными заборами. Пациентам со значением угла накопления меньше $69,5^\circ$ и угла вымывания больше $69,5^\circ$ избирается тактика динамического наблюдения с использованием стандартных методов исследования ПЖ. Пациентам с показателями эластометрии периферической зоны $E_{mean} < 37,8$ кПа и $SWE\text{-ratio } 1 < 1,94$, а также с показателями эластометрии переходной зоны $E_{mean} \geq 30,2$ кПа и $SWE\text{-ratio } 1 \geq 1,7$ также избирается тактика

динамического наблюдения с использованием стандартных методов исследования ПЖ.

В результате проведенной селекции происходит тщательный отбор пациентов для проведения пункционной биопсии с определением зон для прицельного забора. Диагностическая информативность предложенного алгоритма обусловлена высокими показателями информативности МпУЗИ с использованием количественных пороговых значений УЭСВ и КУУЗИ.

ВЫВОДЫ

1. В-режим и доплерография малоинформативны в диагностике очаговых образований предстательной железы. Чувствительность В-режима в диагностике РПЖ составила 82,1%, специфичность 32,7%; доплерографических режимов 36,8% и 75,0% соответственно.
2. Количественные показатели эластографии сдвиговой волной характеризуются высокой информативностью в диагностике очаговых образований предстательной железы. Для порогового значения $E_{mean} \geq 30,2$ кПа в диагностике ДГПЖ площадь под кривой (AUC) составила 0,929, чувствительность 84,8%, специфичность 89,3%. Для пороговых значений $E_{mean} \geq 37,8$ кПа и $SWE\text{-ratio } 2 \geq 1,94$ в диагностике РПЖ AUC составили 0,891 и 0,888 соответственно, чувствительность 85,3% и 80,0% соответственно, специфичность 88,4% и 94,4% соответственно.
3. Информативность количественных параметров УЗИ с контрастным усилением в диагностике РПЖ выше качественных. Среди количественных показателей лучшая информативность у порогового значения $PI \geq 34,1$ дБ (AUC – 0,797, чувствительность – 75,6%, специфичность – 84,0%). Комбинированное использование угла накопления и вымывания обеспечивает наиболее высокие показатели информативности (чувствительность – 92,7%, специфичность – 80,0%, предсказательность положительного значения – 88,4%, предсказательность отрицательного значения – 87,0%).
4. Мультипараметрическое УЗИ предстательной железы с включением количественных параметров эластографии сдвиговой волной и контрастного

усиления является эффективным методом в диагностике РПЖ (чувствительность – 100,0%, специфичность – 92,0%).

5. Включение в протокол мультипараметрического УЗИ предстательной железы параметров эластометрии сдвиговой волной и количественной оценки формы кривой «время-интенсивность» позволяет точнее определить наличие, степень риска злокачественности и четко определить показания для проведения биопсии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При описании очаговых образований периферической зоны предстательной железы в протокол исследования в обязательном порядке необходимо включать оценки следующих серошкальных признаков: характер контура, его эхогенность.

2. Эластографию сдвиговой волной рекомендуется использовать в качестве второго этапа мультипараметрического ультразвукового исследования предстательной железы. В качестве порогового значения в дифференциальной диагностике риска злокачественности очаговых образований периферической зоны рекомендуется использовать значение « $E_{mean} \geq 37,8$ кПа» или « $SWE\text{-ratio} 2 \geq 1,94$ ». В качестве порогового значения в дифференциальной диагностике риска гиперплазии переходной зоны рекомендуется использовать значение « $E_{mean} \geq 30,2$ кПа».

3. При выявлении противоречивых данных серошкального режима УЗИ и эластографии сдвиговой волной необходимо выполнение УЗИ с контрастным усилением с расчетом углов накопления (β) и вымывания (α) по кривой «время-интенсивность». В качестве порогового значения в дифференциальной диагностике риска злокачественности очаговых образований периферической зоны предстательной железы рекомендуется использовать следующее пороговое значение – « $\text{угол } \beta \geq 69,5^\circ + \text{угол } \alpha \leq 69,5^\circ$ ». По результатам проведенного мультипараметрического УЗИ предстательной железы необходимо указать зоны интереса для проведения биопсии на схематическом изображении железы в поперечной плоскости.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Хасанов, М.З.** Ультразвуковая амплитудная гистография в диагностике заболеваний предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Ларюков А.В., Галяви Р.А. // Тезисы 3-го Съезда специалистов ультразвуковой диагностики ПФО. – Казань, 24–26 сентября 2014 г. – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 120–121.
2. **Хасанов, М.З.** Ультразвуковая амплитудная гистография в мониторинге лечения рака предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Ларюков А.В., Галяви Р.А. // Тезисы 3-го Съезда специалистов ультразвуковой диагностики ПФО. – Казань, 24–26 сентября 2014 г. – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 120.
3. **Хасанов, М.З.** Опыт применения ультразвуковой эластографии в диагностике заболеваний предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Ларюков А.В., Галяви Р.А. // Материалы VII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – Москва, 2015 г. – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5S. – С. 186а
4. **Хасанов, М.З.** Ультразвуковая эластография в мониторинге лечения рака предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Ларюков А.В., Галяви Р.А. // Материалы VII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – Москва, 2015 г. – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5S. – С. 186б
5. **Хасанов, М.З.** Ультразвуковая эластография в диагностике доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Ларюков А.В. // Материалы X юбилейного всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2016». – Москва, 2016г. – Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2016. – Т. 6. – № S2. – С. 89.

6. **Хасанов, М.З.** Возможности ультразвуковой эластографии сдвиговой волны в диагностике доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Ларюков А.В. // Практическая медицина. – 2016. – № 9 (101). – С. 65–68.
7. **Хасанов, М.З.** Роль ультразвуковой эластографии сдвиговой волны в диагностике рака предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А. // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 156–159.
8. **Хасанов, М.З.** Роль ультразвуковой эластографии сдвиговой волны в диагностике и оценке агрессивности рака предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Ларюков А.В. // Материалы XI всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017». – Москва, 23–25 мая 2017г. – Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2017. – С. 166.
9. **Хасанов, М.З.** Ультразвуковая эластография сдвиговой волной как компонент мультипараметрической диагностики заболеваний предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г. // Тезисы 4-го Съезда специалистов ультразвуковой диагностики ПФО. – Чебоксары. – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 4. – С. 33.
10. **Хасанов, М.З.** Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика рака предстательной железы: обзор литературы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г. // Поволжский онкологический вестник. – 2018. – № 1 (33). – С. 68–78.
11. **Хасанов, М.З.** Опыт применения ультразвукового контрастного препарата в диагностике заболеваний предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г. // Тезисы VIII Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири. – Красноярск, 2017 г. – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 1 – С. 108.
12. **Хасанов, М.З.** Качественный анализ ультразвукового исследования с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике очаговых образований предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин

М.Г. // Материалы XIV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020». – Москва, 16–18 сентября 2020г. – С. 45.

13. Хасанов, М.З. Возможности ультразвукового исследования с внутривенным контрастированием в диагностике рака предстательной железы / Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А., Хачатурян В.А. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41. – № 2 – С. 66–73. doi.org/10.18699/SSMJ20210209.

14. Хасанов, М.З. Качественный анализ ультразвукового исследования с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике очаговых образований предстательной железы / М.З. Хасанов, М.Г. Тухбатуллин // REJR. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 209–218. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-209-218.

15. Патент на изобретение № 2741212, Российская Федерация, А61В 8/00
Способ диагностики злокачественных очаговых образований периферической зоны предстательной железы / **Хасанов М.З.**, Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А., Хидиятов И.Р., Хисамутдинов А.Н. – 2020110467/14, заявл. 12.03.2020, **опубл. 22.01.2021, Бюллетень № 3**

16. Патент на изобретение № 2749126, Российская Федерация, А61В 8/08
Способ дифференциальной диагностики очаговых образований предстательной железы / **Хасанов М.З.**, Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А., Хидиятов И.Р., Хисамутдинов А.Н. – 2020115406, заявл. 06.05.2020, **опубл. 04.06.2021, Бюллетень № 16**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

КУУЗИ – контраст-усиленное ультразвуковое исследование

МпУЗИ – мультипараметрическое ультразвуковое исследование

ПЖ – предстательная железа

ПОЗ – предсказательность отрицательного значения

ППЗ – предсказательность положительного значения

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА – простат-специфический антиген

РПЖ – рак предстательной железы

С – специфичность

Т – точность

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЭСВ – ультразвуковая эластография сдвиговой волны

ЦДК – цветное доплеровское картирование

Ч – чувствительность

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование