

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РФ**

*На правах рукописи*

**Бурделова Наталия Николаевна**

**СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДИК СОНОЭЛАСТОГРАФИИ  
И ГИСТОСКАНИРОВАНИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**14. 01. 13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия**

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Зубарев Александр Васильевич**

**Москва – 2017**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
<b>Глава 1.</b> Современные методы диагностики заболеваний предстательной железы (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	10
<b>1.1</b> Ранняя диагностика заболеваний предстательной железы.....	10
<b>1.2</b> Ультразвуковое гистосканирование предстательной железы.....	20
<b>1.3</b> Ультразвуковая соноэластография предстательной железы в диагностике РПЖ.....	26
<b>Глава 2.</b> МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	29
<b>2.1.</b> Общая характеристика клинического материала.....	29
<b>2.2.</b> Разработка методики сочетанного применения соноэластографии и гистосканирования предстательной железы.....	32
<b>2.3.</b> Статистическая обработка материала.....	44
<b>Глава 3.</b> Особенности сочетания методик соноэластографии и гистосканирования у пациентов с ДГПЖ и простатитом.....	47
<b>Глава 4.</b> Возможности сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии в диагностике рака предстательной железы.....	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	76
ВЫВОДЫ .....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	89

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГС - гистосканирование

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

КУБ. СМ. – кубический сантиметр

ОПТ – отрицательный предсказательный тест

ПЖ – предстательная железа

ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия

ППТ- положительный предсказательный тест

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА- простатспецифический антиген

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

СЭГ – соноэластография

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ТУР – трансуретральная резекция

ЭГ - эластография

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность**

Выявление заболеваний предстательной железы на ранних стадиях является весьма актуальной проблемой, поскольку увеличивает шансы на успешное лечение. Наиболее широкое распространение в качестве надежного и не требующего значительных временных затрат диагностического метода при заболеваниях предстательной железы получило ультразвуковое исследование. Однако при стандартном ультразвуковом исследовании не всегда удается достоверно оценить природу гипоэхогенных участков предстательной железы, которые трудно дифференцировать между опухолевыми поражениями и участками локального воспаления ткани при простатитах. Чувствительность и точность стандартного ультразвукового исследования недостаточно высоки, чтобы можно было его использовать изолированно в качестве достоверного и надежного метода диагностики изменений предстательной железы. [7, 18] В связи с этим, для улучшения ранней и дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы, существует необходимость внедрения в практику новых методик ультразвуковой визуализации, таких как гистосканирование и соноэластография.

Гистосканирование предстательной железы — это новейшая ультразвуковая методика, где используется компьютерный анализ отраженных нативных УЗ-сигналов от ткани всего объема простаты, что позволяет заподозрить присутствие в железе опухолевых клеток. [7, 38] Информация при гистосканировании основывается на различиях в профиле отраженного от клетки сигнала. Суть методики заключается в трехмерном построении модели предстательной железы с получением поперечных, сагиттальных и коронарных срезов органа, и последующем выявлении участков, подозреваемых на злокачественность. Применение методики гистосканирования позволяет получить точную информацию об объеме железы, более точно установить локализацию опухолевого процесса, и выработать оптимальную методику

дальнейшего лечения и ведения пациента. Наличие или отсутствие опухолевого процесса может быть установлено в пределах небольшого дискретного объема, составляющего 0,5 куб.см, точно оценивая объем опухолевых очагов, их пространственную ориентацию на трехмерной модели железы и более точное расположение опухоли в железе.

Другая новая методика – соноэластография, дает качественно новую информацию о ткани предстательной железы, позволяя дифференцировать различные по плотности участки на основании различий в характере сдвиговых волн. [18, 16, 1, 3] Метод позволяет также оценить степень распространенности опухолевого процесса, получить информацию о степени инвазии за пределы капсулы, что важно для постановки диагноза и выбора дальнейшей тактики лечения.

Нами предпринята попытка рассмотреть перспективы и возможности сочетанного применения методики гистосканирования и соноэластографии в диагностике заболеваний предстательной железы. Использование комплексной методики соноэластографии и гистосканирования может иметь большие перспективы при использовании в качестве мониторингового метода после проведенного лечения и интервенционных вмешательств на предстательной железе, таких как дистанционная и брахитерапия, гормональная терапия или радиочастотная абляция, а также для оценки результатов лечения и выявления возможных рецидивов.

Учитывая важность проблемы раннего выявления и лечения заболеваний предстательной железы, а также сложность дифференциальной диагностики различных ее изменений, изучение возможностей сочетанного применения различных методик визуализации при исследовании простаты на сегодняшний день является актуальной научно-практической задачей. Соединение диагностических возможностей этих двух разных высокоинформативных ультразвуковых технологий для исследования простаты позволит использовать

преимущества каждой из них для выявления патологических изменений в железе.

### **Цель настоящего исследования**

Определение диагностических возможностей и оценка информативности использования комплексной методики с применением соноэластографии и гистосканирования в диагностике заболеваний предстательной железы.

### **Задачи исследования**

1. Разработать методику комплексного ультразвукового исследования с использованием соноэластографии и гистосканирования.
2. Дать сравнительную оценку диагностической информативности соноэластографии и гистосканирования в диагностике заболеваний предстательной железы.
3. Определить диагностическую ценность сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии в установлении природы выявляемых в серошкальном режиме гипоехогенных зон.
4. Уточнить показания для проведения комплексного исследования предстательной железы с применением соноэластографии и гистосканирования.

## **Научная новизна**

Впервые в России, на кафедре лучевой диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ, было проведено углубленное обследование 125 пациентов с различными изменениями предстательной железы с помощью сочетанного применения двух инновационных технологий – гистосканирования и эластографии. На основе анализа полученных результатов впервые произведена оценка диагностических возможностей комплексного использования методик гистосканирования и соноэластографии предстательной железы, сопоставлена их значимость, проанализированы точность и преимущества обеих методик, произведена оценка возможности их сочетанного применения.

В итоге проведенной работы определена прогностическая ценность комплексной методики с применением соноэластографии и гистосканирования; выявлено место применения сочетанных методик в алгоритме современных методов ультразвуковой визуализации в диагностике заболеваний предстательной железы.

## **Практическая значимость**

Полученные в ходе исследования данные позволят улучшить качество диагностики заболеваний предстательной железы, тем самым способствуя выявлению заболеваний на более ранних стадиях и обеспечить своевременность проведения лечения. Данные исследования актуальны как для врачей ультразвуковой диагностики, так и для специалистов-урологов, онкологов.

## **Положения, выносимые на защиту:**

- 1.** Применение комплексной методики, включающей в себя выполнение гистосканирования и соноэластографии предстательной железы, ведет к повышению информативности дифференциальной диагностики патологических изменений простаты при ультразвуковом исследовании.
- 2.** Предложенную комплексную методику целесообразно включать в диагностический алгоритм при обследовании пациентов с повышенным уровнем ПСА, в особенности перед выполнением повторных биопсий предстательной железы.

## **Реализация работы**

Результаты работы внедрены и используются в научной, педагогической и консультативной деятельности кабинетов кафедры лучевой диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ (зав. кафедрой д.м.н., профессор Зубарев А.В.), в отделении урологии ФГБУ КБ №1 Волынская УДП РФ (зав. отделением к.м.н. Сальникова С.В.), в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «ЦКБП» УДП РФ (зав. отделением к.м.н. Маркина Н.Ю.), при обучении клинических ординаторов и аспирантов, а также на циклах усовершенствования врачей ультразвуковой диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ.

## **Апробация диссертации**

Материалы диссертационной работы представлены на научно-практической конференции «Редкие наблюдения и ошибки инструментальной диагностики» (2012г., Москва), II Всероссийском научно-практическом конгрессе «Рентгенология в России. Перспективы развития» с международным участием (2012г., Москва), Европейском Конгрессе Радиологов ECR 2012 (2012г., Австрия, г. Вена), VII конгрессе Российского общества онкоурологов (2012г.,

Москва) международном конгрессе федерации Ультразвука в медицине и биологии WFUMB (2013г., Бразилия, Сан-Паулу), конгрессе Российской ассоциации Радиологов (2015г., Москва).

Апробация диссертации состоялась 20.12.16г. на совместной научно-практической конференции кафедры лучевой диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 2 в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК МОиН РФ.

### **Структура диссертации**

Диссертация изложена на 98 страницах машинописного текста и состоит из введения 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Диссертация иллюстрирована 21 рисунками, 10 таблицами, 6 диаграммами. Список литературы включает 88 источников, из них 20 отечественных и 68 зарубежных авторов.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

### 1.1 Ранняя диагностика заболеваний предстательной железы.

Актуальность проблемы ранней диагностики заболеваний предстательной железы не теряет своего практического значения до настоящего времени. Несмотря на широкое развитие и внедрение диагностических методов, как клинико-лабораторных, так и лучевых, проблема раннего выявления заболеваний предстательной железы на сегодняшний день по-прежнему представляет трудности. В современной клинической практике, подозрение на заболевание ПЖ в первую очередь оценивается выполнением таких наименее инвазивных тестов, как определение простат-специфического антигена в крови (ПСА), пальцевого ректального исследования (ПРИ) и трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Повышение уровня простат-специфического антигена (ПСА) и обнаружение плотных зон при проведении пальцевого ректального исследования (ПРИ) на сегодняшний день являются основополагающими критериями, свидетельствующими о подозрении на наличие заболевания ПЖ.

Пальцевое ректальное исследование долгое время оставалось единственным доступным методом диагностики заболеваний предстательной железы, и до сих пор входит в список базовых исследований для больных при подозрении на заболевания предстательной железы. С помощью этого теста возможно определить такие патологические изменения, как пальпируемые узлы, асимметрию железы, инфильтративные изменения [16]. Между тем, если говорить о диагностике РПЖ, при помощи ПРИ можно выявить опухолевые очаги, располагающиеся только в периферической части, что составляет около 85% случаев их локализации; [4] остальные 25% приходятся на центральную и периферическую зоны. Стадия T1 не дает пальпаторных изменений, поэтому ПРИ является наиболее информативным в основном для оценки локальной распространенности РПЖ. Помимо этого, результаты ПРИ обладают

значительной вариабельностью среди специалистов-урологов [64], выполняющих исследование, и в ряде случаев опухолевые и воспалительные участки являются непальпаторными. Чувствительность и ППТ ПРИ в диагностике заболеваний ПЖ невысока, и составляет порядка 59% и 28% соответственно. [83]

Основным и наиболее распространенным неинвазивным методом является определение уровня ПСА в сыворотке крови. Однако, повышенный уровень ПСА в сыворотке крови часто является причиной доброкачественных изменений предстательной железы, таких как простатит и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [42] Так, количество ложноположительных результатов ПСА-диагностики достаточно высоко и достигает 76%. [75] Повышение содержания уровня ПСА не всегда связано с наличием злокачественного процесса в предстательной железе. [1] Несмотря на низкую специфичность теста, этот метод остается стандартом диагностики РПЖ, в основном из-за его высокой доступности и низкой стоимости. [42, 49]

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) также является этапом первичного скрининга заболеваний простаты, однако обладает недостаточно высокой чувствительностью. Как правило, участки опухолевого поражения при ТРУЗИ визуализируется как гипоэхогенные по отношению к неизменной ткани простаты. Однако, далеко не все гипоэхогенные очаги, выявляемые при стандартном серошкальном ультразвуковом исследовании, соответствуют злокачественным изменениям. Например, по данным W. F. D'ahnert et al. (1986), гипоэхогенные участки, выявляемые при исследовании в режиме серой шкалы, соответствуют зонам опухолевого поражения лишь в 9-53% случаев. [31] Участки опухолевого генеза в предстательной железе могут также визуализироваться как гипер- и изоэхогенные, и не дифференцироваться от окружающей неизменной паренхимы простаты при выполнении обычного ТРУЗИ. Использование режима УЗ-ангиографии при выполнении ТРУЗИ добавляет диагностической ценности серошкальному ультразвуковому исследованию в дифференциальной диагностике доброкачественных и

злокачественных изменений ПЖ. При исследовании в режиме УЗ-ангиографии могут быть выявлены не визуализируемые в серошкальном режиме опухолевые очаги, что является весьма важным для дифференциальной диагностики рака предстательной железы и других патологических процессов, имеющих сходную семиотику. Важно различать гиперваскулярность за счет усиления нормального сосудистого рисунка при очаговых изменениях, обусловленных простатитом, ДГПЖ и патологической опухолевой сетью при РПЖ [Гажонова В.Е.] [16,19].

Поскольку эти три метода не являются достаточно надежными для достоверной диагностики заболеваний ПЖ, в настоящее время они используются в основном только для стратификации пациентов. [32] Если по данным одной либо всех трех перечисленных выше методов диагностики у пациента подозревается наличие РПЖ, общепринятым является последующее выполнение систематических биопсий предстательной железы [50]. С одной стороны, применение такой стратегии чревато возможностью пропустить клинически значимое заболевание у пациента с повышенным уровнем ПСА и отрицательными результатами биопсии. С другой стороны, выявление клинически незначимых форм РПЖ приводит к гипердиагностике и ненужному последующему лечению заболевания. [26]

К наиболее часто встречающимся заболеваниям простаты относятся простатит (острый и хронический), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и рак предстательной железы (РПЖ).

Согласно данным отечественных урологов, простатитом страдает около 9% мужского населения. [14] Простатит является наиболее часто встречаемым заболеванием у мужчин в возрасте до 50 лет. По данным крупного рандомизированного исследования 5597 пациентов, которым выполнялась биопсия простаты, гистологические признаки простатита выявлялись одинаково часто как у мужчин с жалобами на хроническую тазовую боль и клинически подтвержденным диагнозом простатита, так и у мужчин контрольной группы без клинических жалоб. [62] Воспалительный процесс в простате может сопровождаться повышением уровня ПСА, что значительно

усложняет диагностику, так как в этих случаях простатит приходится дифференцировать с РПЖ. Так, при выполнении ТРУЗИ у больных с простатитом чаще всего обнаруживаются зоны воспалительной инфильтрации в виде гипо- или гиперэхогенных очагов, расположенных чаще в периферической части ПЖ. Принимая во внимание тот факт, что классическим признаком РПЖ является наличие гипоэхогенного участка в структуре периферической части ПЖ, в ряде случаев отличить эхо-структурно измененный участок при воспалении и РПЖ невозможно. Гипоэхогенные очаги в периферической части простаты в 43-83% случаев встречаются и при доброкачественных состояниях: хронический простатит, острый простатит с формированием очагов абсцедирования, ДГПЖ. [2, 4] Согласно данным ряда авторов, с помощью УЗ-ангиографии можно получить ценную дополнительную информацию о наличии или отсутствии обострения простатита, провести более четкую дифференциальную диагностику между раком и простатитом. Тем не менее, при простатите сосудистый рисунок в периферической части дезорганизуется: участки гиперваскуляризации чередуются с зонами обедненного и деформированного рисунка. [16] Таким образом, четкая дифференциальная диагностика между участками воспалительного характера и опухолевыми зонами в режиме УЗ-ангиографии также затруднительна, как и при серошкальном ТРУЗИ.

ДГПЖ, или аденома предстательной железы, развивается у мужчин старшего возраста, причем существует четкая взаимосвязь между наличием ДГПЖ, установленной по данным аутопсии, и возрастом мужчин. Так, распространенность гистологически верифицированной ДГПЖ увеличивается с возрастом: у мужчин 31-40 лет до 8%, в возрасте 51-60 лет – до 40-50%, старше 80 лет – достигает порядка 80%. Патогенез развития ДГПЖ является многофакторным, ни один из известных на сегодняшний день факторов по отдельности не способен привести к заболеванию [46]. Сопутствующее воспаление при ДГПЖ наблюдается в 96,7% случаев, и, как правило, является интерстициальным. Продуктивное воспаление встречается в виде

интерстициального процесса или периканаликулярной воспалительной инфильтрации. Часто фокусы воспаления чередуются с полями соединительной или грануляционной ткани, что указывает на интермиттирующее воспаление. Важно, что при железистой гиперплазии простаты встречаются также различные варианты атипической гиперплазии, являющейся факультативным предраком. Такие пациенты входят в группу риска развития РПЖ. [16, 13]

Трансабдоминальное и трансректальное УЗИ, согласно рекомендациям Канадской и Американской урологической ассоциаций, не рекомендованы в качестве метода первичной диагностики у пациентов с типичными признаками ДГПЖ. [59,62] В современной отечественной практике проведение ТРУЗИ у пациентов с ДГПЖ используется для подтверждения диагноза аденомы простаты, оценке объема аденоматозной ткани и типа ее строения, а также при повышении уровня ПСА с целью исключения РПЖ. Однако диагностические возможности стандартного ТРУЗИ у пациентов с большим объемом аденоматозной ткани ограничены. Например, при длительно существующей ДГПЖ практически вся железа представлена сливающимися узлами с вторичными изменениями как в гиперплазированной ткани, так и в ткани периферической и центральной зоны: в серошкальном режиме визуализируются множественные кистозные структуры, зоны фиброза, кальцинаты. Если периферическая зона не атрофична, то в ее протоках часто наблюдаются ретенционные изменения, на более поздних стадиях развития ДГПЖ – атрофия и склеротические изменения, что может привести к ошибочному ультразвуковому диагнозу. Отличить по ультразвуковым данным узловые образования ДГПЖ и опухоли, а также участки воспалительного характера (за исключением абсцесса) практически невозможно ввиду выраженного разнообразия эхогенности узлов. [16] Самым сложным в дифференциальной диагностике ДГПЖ и РПЖ является сложность интерпретации эхо-картины при уплощенной, склерозированной периферической части и выявление участков РПЖ при их расположении в центральной части при смешанной эхогенности узлов гиперплазии и их

выраженно неоднородного, полиморфного строения. Например, при смешанном типе роста ДГПЖ узлы гиперплазии могут располагаться периферически, визуализируясь при ультразвуковом сканировании как гипоехогенные образования неправильной формы, и быть схожими по эхокартине с участками опухолевого генеза. При УЗ-ангиографии узлы ДГПЖ отличаются вариабельностью типов васкуляризации, и на этом фоне отличить истинные опухолевые узлы в большинстве случаев представляется затруднительным. Например, опухолевые участки крупных размеров могут иметь периферическую васкуляризацию с ее снижением в центральных отделах. Такой же тип сосудистого рисунка наиболее часто определяется и является наиболее типичным для узлов гиперплазии. [8]

РПЖ является одним из наиболее распространенных видов рака у мужчин западных стран. Американское онкологическое общество выявило 241740 новых заболеваний РПЖ и 28170 случаев смерти, связанной с РПЖ в США в 2012 году. [77] Несмотря на существенное повышение возможностей раннего выявления РПЖ вследствие развития различных медицинских технологий за последние десятилетия, в нашей стране все еще остается достаточно высокой доля запущенных стадий этого заболевания. Если в США доля III-IV стадий при впервые выявленном РПЖ составляет 19%, то в Российской Федерации – 50,5 %. [11]

У многих мужчин имеются скрытые формы рака простаты, которые не приводят к развитию симптоматики этого заболевания. [44] Например, при проведении серии патологоанатомических вскрытий аденокарцинома предстательной железы встречается у значительного процента мужчин, которые умерли по причине наличия у них других заболеваний. [39]. В действительности, распространенность рака простаты у мужчин в возрасте от 70 - 80 лет оценивается в 67%. [71]

Клинически значимым индикатором рака предстательной железы, на протяжении многих лет, как правило, считается объем опухолевого участка по меньшей мере 0,5 куб.см. [69,81]. Минимальный диаметр опухоли,

обнаруживаемый при ТРУЗИ, составляет 4-5мм, что позволяет обнаруживать опухоли малого объема, расположенные в глубине простаты и недоступные для выявления при ПРИ. Однако большинство опухолей изоэхогенны ткани простаты, и не могут быть визуализированы при ТРУЗИ. В связи с этим, методика ТРУЗИ обладает недостаточно высокой чувствительностью – в пределах 57-70%, в выявлении РПЖ. [16, 51] Опухолевые участки небольших размеров чаще бывают гипоехогенными, при увеличении размеров эхогенность участков повышается и их труднее распознать на фоне окружающей неизменной паренхимы ПЖ. При расположении опухоли в центральной и переходных зонах ПЖ ее эхогенность чаще бывает повышена или сопоставима по эхогенности с аденоматозно измененной тканью, что затрудняет ее визуализацию. Установлено, что изоэхогенные участки при РПЖ наблюдаются в 7-30% случаев. Наиболее часто изоэхогенные зоны локализуются в центральной и периферической зоне (50% случаев), 33% - в переходной зоне. Опухоли смешанной эхогенности развиваются преимущественно в переходных зонах (67%), центральной и периферической (73%). Наиболее сложно визуализировать изоэхогенные опухоли с инфильтрирующим ростом, распространяющиеся на центральную и переходные зоны. [15] ОПТ ТРУЗИ в выявлении опухолевых зон, располагающихся в переходных зонах, составляет лишь 19%. [55]

Большинство авторов указывает, что участки опухоли ПЖ при УЗ-ангиографии чаще характеризуются гиперваскуляризацией (62-75%), [47, 57] реже бывают гиповаскулярными (12-26%) и изоваскулярными (13-20%). Установлено, что степень васкуляризации зависит от размеров опухоли и степени дифференцировки. Так, участки малых размеров (менее 1,0 куб.см) в большинстве своем гиповаскулярны, тогда как с ростом опухоли повышается степень ее васкуляризации. [5, 12] Несмотря на то, что чаще всего опухолевые узлы бывают гиперваскулярны, встречаются и аваскулярные формы, требующие морфологической верификации. При тотальном поражении железы опухолевым процессом сосудистый рисунок простаты будет резко обеднен, и

на этом фоне в режиме УЗ-ангиографии участки патологической васкуляризации отображаться не будут.

В настоящее время, с появлением различных таргетных методов лечения РПЖ, таких как брахитерапия, криоабляция и высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, стало возможным эффективно лечить локализованные формы рака простаты при условии выявления их на ранних стадиях [68]. Таким образом, своевременная ранняя диагностика РПЖ может предотвратить радикальное лечение, например, хирургическое вмешательство в объеме радикальной простатэктомии, и связанные с ее выполнением риски, включая недержание мочи и импотенцию [24]. Тем не менее, недостаточная точность доступных неинвазивных лучевых методов диагностики препятствует эффективному использованию таргетного лечения.

В связи с вышеизложенным, актуальным направлением современной лучевой диагностики представляется разработка новых методик, позволяющих оптимизировать клинические результаты медицинской помощи при заболеваниях ПЖ. [11] В последние годы, с появлением технических инноваций и разработок в диагностике заболеваний простаты, стало возможным их диагностировать с более высокой чувствительностью [21, 53]. Так, современные диагностические методы способны предоставлять информацию о локализации РПЖ, объеме опухоли и степени ее агрессивности [21, 67].

Как следует из литературного обзора, дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных изменений предстательной железы при использовании стандартных ультразвуковых методов представляет ряд трудностей, в особенности на начальных, ранних стадиях развития. Схожая эхо-семиотика этих изменений и невозможность их четкого дифференцирования при использовании стандартных ультразвуковых методик обуславливает поиск новых методов более достоверной и высокочувствительной визуализации. Применение вспомогательных инструментов обработки диагностических ультразвуковых изображений,

получаемых в серошкальном режиме, может повысить частоту выявления заболеваний ПЖ и обеспечить их более раннее выявление. Например, методики традиционного доплеровского картирования, энергетического Допплера, эхоконтрастного усиления, эластографии в режиме реального времени и эластографии сдвиговой волны, МРТ с контрастированием используются, чтобы выявить и более точно отобразить локализацию опухолевых участков в простате [80, 70, 56, 72, 25, 40].

Методика эхоконтрастирования имеет значительные преимущества по сравнению с КТ и МРТ исследованиями, такие как возможность оценки изменений в режиме реального времени, отсутствия лучевой нагрузки на пациента, исключение использования йодированных контрастных препаратов, доступности и высокой специфичности. [40] Тем не менее, результаты научных исследований, посвященных изучению информативности эхоконтрастных исследований предстательной железы, весьма вариабельны и неоднородны. Так, чувствительность и специфичность эхоконтрастного ТРУЗИ колеблется в пределах 54-79,3% и 42-86,1% соответственно, по данным ряда авторов [82, 88, 29, 60].

Роль контрастно-усиленного ультразвукового исследования заключается в выявлении особенностей перфузии тканей предстательной железы, на основе которых можно предположить наличие неопластических изменений [66, 86, 43]. Halpern et al. показали, что прицельная биопсия участков наибольшей перфузии, по данным контрастно-усиленных ультразвуковых исследований, более эффективна по сравнению со стандартной биопсией в выявлении злокачественных изменений со стороны тканей предстательной железы [48]. Однако, стоит отметить, что дифференциация добро- и злокачественных образований предстательной железы на основе одних лишь данных контрастно-усиленных ультразвуковых исследований остается по-прежнему сомнительной. Молекулярная визуализация, в том числе с помощью контрастно-усиленных ультразвуковых технологий - быстроразвивающаяся область и проведенные на

сегодняшний день исследования позволяют возлагать в будущем большие надежды на данный метод визуализации. [9]

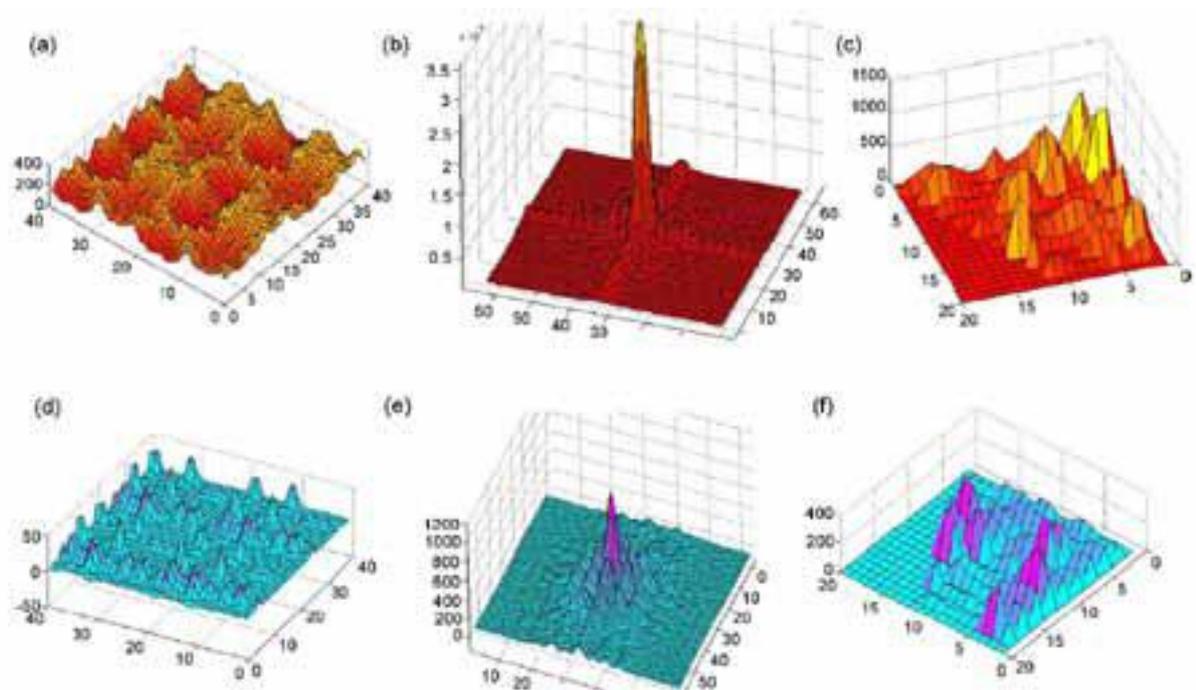
Эластография сдвиговой волны - это методика визуализации, которая устанавливает степень жесткости ткани путем измерения скорости поперечных волн в тканях [74]. В последнее время эта методика набирает все больший интерес для диагностики рака простаты, позволяя получить количественную информацию об эластичности тканей в режиме реального времени. В то же время, диагностические возможности эластографии сдвиговой волны мало изучены, что не позволяет использовать эту методику в качестве надежного скринингового метода диагностики заболеваний предстательной железы.

Все больше интереса в последние годы вызывает мультимодальный подход к диагностике заболеваний предстательной железы, а также сочетанное применение различных методик ультразвуковой визуализации для повышения информативности стандартного исследования в режиме серой шкалы в диагностике заболеваний простаты. К наиболее изученным, и, несомненно, перспективным методикам диагностики таких заболеваний, являются компрессионная соноэластография и гистосканирование предстательной железы. До настоящего времени в отечественной и зарубежной литературе не было полного представления о технике проведения комплексной методики, включающей в себя гистосканирование и соноэластографию; не определено место предложенной в данной диссертационной работе комплексной методики в диагностике заболеваний предстательной железы.

## 1.2 Ультразвуковое гистосканирование предстательной железы

Гистосканирование простаты – это новейшая неинвазивная, ультразвуковая технология, которая при помощи специальных алгоритмов позволяет выявить наличие опухолевых очагов в ткани предстательной железы. В основе технологии лежит компьютерный анализ отраженных нативных УЗ-сигналов от всего объема ткани предстательной железы, на основе которого можно дифференцировать и пространственно локализовать опухоль. [10, 27] Специальное компьютерное программное обеспечение позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные участки в простате с использованием различных алгоритмов дискриминации [28].

Физический принцип технологии гистосканирования состоит в том, что акустические свойства обратно рассеянного ультразвукового сигнала, отраженного от опухолевой ткани, отличается от свойств сигнала, отраженного от неизменной ткани простаты, так как будут отличаться микроскопические характеристики этой ткани. Разработчиками методики было установлено, что радиочастотные данные, которые получены в результате обратно рассеянного ультразвукового сигнала, несут в десятки раз больше информации, нежели ультразвуковые данные, которые мы получаем в режиме серой шкалы. На основании различных акустических характеристик неизменной и патологической ткани были разработаны алгоритмы дифференциации тканей (Рис. 1), которые заложены в программное обеспечение аппарата гистосканинг. При помощи данных алгоритмов анализируются физические изменения звукового волн, которые получаются в результате взаимодействия ультразвукового луча и опухолевой ткани [38].



**Рис. 1.** Графическое представление алгоритмов дифференциации тканей.

Первые работы по изучению возможностей технологии гистосканирования появились в 2007 году [28]. Согласно начальным клиническим исследованиям [27] и Simmons et al. [78] при анализе небольшой группы пациентов гистосканирование продемонстрировало высокую чувствительность (90-100%) и конкордантность (100%) при сравнении с результатами радикальных простатэктомий.

Фёдоровой А.А. и соавт. было проведено исследование, посвященное сравнительной оценке информативности гистосканирования у 116 пациентов с различными объемами предстательной железы. Согласно представленным в этом исследовании данным, при обследовании пациентов с объемом простаты менее 60,0 куб.см., чувствительность комплекса В-режима и УЗ-ангиографии составила 74,28%, специфичность 62,07%, точность 68,75%, ППТ 70,27% и ОПТ 66,66%. Для гистосканирования аналогичные статистические показатели составили 91,89%, 62,96%, 76,69%, 77,27% и 85,0% соответственно. Показатели чувствительности для комплекса В-режим + УЗ-ангиографии и гистосканирования у пациентов с объемом простаты более 60,0 куб. см.

составили 60,0% и 85,0% соответственно, точности – 68,75% и 62,5%, специфичности – 65,38% и 71,15%, ППТ - 54,54% и 58,62%, ОПТ – 73,33% и 86,95% соответственно. Автор пришел к выводу, что диагностическая ценность методики гистосканирования в зависимости от объема простаты существенно не изменяется [20].

Несмотря на весьма обнадеживающие первоначальные результаты, свидетельствующие о высокой диагностической информативности гистосканирования при выявлении патологических участков объемом более 0,5 куб.см., [10,28, 27, 78, 3] в доступной литературе на сегодняшний день до сих пор нет четкого представления и единого мнения о референсном пределе объема патологических участков при гистосканировании. Большинство исследователей ориентируется на референсное значение, составляющее 0,5 куб.см., [35, 73, 78, 87, 9] другая же часть – 0,2 куб.см [27, 31] и даже 0,1 куб.см. [34, 58].

Данные литературы свидетельствуют, что гистосканирование обладает высокой чувствительностью в установлении измененных участков простаты при их объеме более 0,5 куб.см. [79, 78, 76, 54, 35]. В диссертационном исследовании Фёдоровой А.А. на основании анализа ложноотрицательных заключений у 116 пациентов, было убедительно показано, что референсный предел, составляющий именно 0,5 куб.см, целесообразно использовать в качестве порогового значения для диагностики РПЖ. Согласно проведенному исследованию, снижение референсного предела до 0,2 куб.см существенно не повышало число истинно положительных результатов, при этом возрастала выявляемость ложноположительных заключений. Так, обнаружение участков сигнала патологической интенсивности при гистосканировании объемом более 0,5 куб.см. в данной работе, было в 89% случаев ассоциировано с наличием опухолевых изменений ткани ПЖ, тогда как доля ложноотрицательных результатов составила 5,17%. Среди ложноотрицательных результатов в 85,7% случаев при гистосканировании определялись участки повышенной интенсивности, объем которых был менее 0,5 куб.см. Важно, что в 4 из 6

ложноотрицательных результатов, выявленных в исследовании, биопсийный материал по гистологическим данным был представлен микрофокусами аденокарциномы, объем которых не превышал 0,5 мл. Таким образом, автор пришел к выводу, что снижение рефересного предела до значения 0,2 куб.см., существенно не влияет на качество диагностики РПЖ [20]. При этом недавние исследования показали, что чувствительность и специфичность гистосканирования в выявлении РПЖ при объеме поражения  $\geq 0.1$  куб.см составляют всего до 60 и 66% соответственно [58].

Однако, не все патологические зоны, объемы которых составляют 0,5 куб.см, обнаруживаемые при гистосканировании, являются опухолевыми. Многие факторы могут быть причиной подобного несоответствия (при сравнении с гистологическими находками), и обуславливать получение ложноположительных результатов. [20, 58]

Так, группа авторов Simmons et al. посчитали в качестве основного недостатка, влияющего на точность методики гистосканирования, низкое качество получаемых трехмерных изображений вследствие недостаточной подготовки пациента к исследованию либо методологически неправильным выполнением сканирования [79]. Следует отметить, что данное ограничение относительно, и характерно для всех ультразвуковых методик визуализации. Кроме того, авторами было замечено, что интенсивность оказания компрессионного воздействия на прямую кишку неравномерно распределяется по поверхности сканируемой поверхности датчика, и компрессированный участок может распознаваться программным обеспечением аппарата как подозрительный на РПЖ. Область срединной бороздки и задние отделы простаты более подвержены компрессии, нежели основание, верхушка и базальные отделы. Оказание избыточной компрессии на эти области при выполнении сканирования может также привести к получению ошибочного заключения при последующей интерпретации трехмерных данных. [20, 32]

Masek et al. было отмечено, что эффективность результата при гистосканировании зависит от расстояния до прямой кишки, выбранного при

сканировании, степени наполненности мочевого пузыря, степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона, общего объема и местоположения опухолевого очага [58]. Так, например, согласно исследованию Simmons et al., если расстояние между сканирующей поверхностью датчика и капсулой простаты составляет менее 3,5 мм, объем патологических участков в более высокой степени коррелирует с гистологическими данными относительно объема опухолевых очагов, нежели если это расстояние составляет более 3,5мм. При оказании избыточного компрессионного воздействия датчиком объем патологического участка превышает истинный объем опухолевого поражения [79].

По мнению Arjun Sivaraman et al., диагностическая эффективность гистосканирования может снижаться при наличии у пациента в анамнезе предшествующих ТУР ПЖ и биопсий простаты. Авторами было высказано предположение, что методика обнаруживает любые искаженные эхо-текстуры в пределах ткани простаты, не всегда соответствующие неопластическим изменениям. Микроархитектурные нарушения ткани простаты могут наблюдаться при остром и хроническом простатите, после выполнения биопсий и пункции простаты, после предшествующих операций на ПЖ и различных видов лечения по поводу установленного рака простаты [23]. Камни ПЖ и такие анатомические структуры, как уретра, наружный и внутренний сфинктеры уретры, семенные пузырьки при гистосканировании также могут отображаться в виде измененных сигналов при гистосканировании, приводя к ошибочным заключениям у малоопытных специалистов и невысокой специфичности результатов [28]. Потенциальными источниками возникновения артефактов и последующих ошибок при трактовке полученных данных также могут выступать наличие пузырьков воздуха между сканирующей поверхностью датчика и ультразвуковым гелем (что приводит к выпадению зон сканирования), артефакты движения (врача, выполняющего исследование, либо пациента), теневые артефакты от наличия фекальных масс в просвете прямой кишки, наличие участков фиброза либо жировой ткани. [45]

Ряд авторов отмечают, что точность гистосканирования снижается при исследовании пациентов с объемом ПЖ более, чем 50-95 куб.см. [23, 6] В исследовании Глыбочко П.В. и соавт. [6] сообщалось о том, что при обследовании пациентов с объемом простаты свыше 95,0 куб.см., гистосканирование является неинформативным, т.к. программа не может произвести компьютерную обработку всего объема железы. В работе Фёдоровой А.А. напротив, указывается, что методика гистосканирования является высокочувствительной при обследовании пациентов даже с большими объемами железы, при этом ее информативность при увеличении объема простаты существенно не снижается. Согласно данной работе, при обследовании пациентов с объемом простаты менее 65,0 куб.см., чувствительность гистосканирования составила 91,89%, специфичность 62,96%, точность 76,69%, тогда как у пациентов с объемом простаты более 65,0 куб. см. аналогичные статистические показатели составили 85,0%, 62,5% и 71,15% соответственно. Между тем, автор все же считает объем железы более 95,0 куб.см. ограничением к использованию гистосканирования, так как при выполнении гистосканирования у таких пациентов особенно при наличии т.н. «средней доли», выступающей в просвет мочевого пузыря, вся ткань простаты не помещается в окно опроса, и часть объема ткани исключается из трехмерного сканирования и не подлежит дальнейшей интерпретации и оценке исследователем. При этом сканирование в области периферической части не вызывает затруднений, «иссеченной» остается центральная часть в области шейки мочевого пузыря [20].

Оценке воспроизводимости результатов методики гистосканирования посвящены единичные зарубежные и отечественные работы. Согласно данным зарубежных исследователей, при оценке трехмерных сканирований 53-х пациентов двумя независимыми экспертами, коэффициент согласованности между экспертами трактовался как очень высокий. Наблюдатели сошлись во мнении о присутствии подозрительных очагов в 87% случаев. [88]

В единственной отечественной публикации двумя исследователями были ретроспективно проанализированы результаты 50 трехмерных сканирований при использовании ГС у пациентов, отобранных методом случайной выборки. Оба исследователя сошлись во мнении о наличии/отсутствии фокуса у 46 (92%) пациентов, достигнув коэффициента согласованности 0,7816 ( $p < 0,0005$ ), что соответствует градации хорошей степени согласованности. На основании полученных результатов, автор приходит к выводу, что гистосканирование является высоковоспроизводимой методикой, существенно не зависящей от опыта исследователя, и является оператор-независимой. [20]

### **1.3 Ультразвуковая соноэластография предстательной железы в диагностике РПЖ**

Принципы соноэластографии были впервые описаны Ophir et al. в 1991 году. [67] Позднее, в 1998 году, Krouskop et al. обнаружил, что неизменные и опухолевые участки в структуре тканей предстательной и молочной железы имеют значительные различия по плотностным характеристикам. [52] В настоящее время существует два различных метода, которые используются для оценки эластичности тканей предстательной железы: компрессионная эластография (ЭГ) и эластография сдвиговой волны.

Основным ограничением методики компрессионной эластографии считается ее операторзависимость. Механическое оказание компрессионного воздействия на ткань железы и последующая декомпрессия являются не четко контролируемыми. Таким образом, результаты соноэластографии могут обладать широкой вариабельностью у разных исследователей. Например, в исследовании M. Tsutsumi et al. (2010) среди 60 пациентов при сопоставлении с данными РПЭ, у 32% были обнаружены ложноположительные результаты, связанные с появлением артефактных зон повышенной плотности в ткани

простаты при оказании избыточной компрессии. [84] Этой же группой ученых была предпринята попытка стандартизировать методику компрессионной эластографии при использовании специального воздушного баллона при проведении ТРУЗИ с ЭГ. Было показано, что использование баллона способствует оказанию более равномерной компрессии на ткань простаты, позволяя повысить чувствительность и специфичность методики до 72,5% и 97,7% соответственно.

Неизменная ткань предстательной железы имеет высокоэластические характеристики картирования и равномерно окрашивается при соноэластографии зеленым цветом. Группа исследователей Goddi и соавт. (2011) исследовали 100 пациентов для определения нормальных эластографических характеристик у здоровых пациентов с различными объемами простаты. [41] В исследование были включены мужчины, не имеющие клинических данных за наличие воспалительного процесса и отрицательными результатами ПРИ. Уровень общего ПСА обследованных пациентов составлял  $<4$  нг / мл, плотность ПСА  $<0,04$ ; при проведении стандартного ТРУЗИ в В-режиме у них не было выявлено никаких структурных изменений в периферической зоне простаты (объем простаты составлял от 20 до 100 куб. см). В результате, неизменная периферическая часть во всех случаях окрашивалась эластичным типом соноэластограммы. Кроме того, исследователями было показано, что эластичность различных участков предстательной железы зависит от физиологического состояния пациента, демонстрируя более высокую жесткость с увеличением возраста мужчины и ростом объема простаты (особенно центральной части). Эти результаты согласуются с данными Correas и соавт. (2013), которыми было отмечено, что картирование ткани предстательной железы у молодых здоровых пациентов – равномерно эластичное, в то время как с появлением ДГПЖ картирование ткани простаты становится гетерогенным и плотность ткани повышается. [30]

К ложноположительным результатам при выполнении соноэластографии может привести наличие доброкачественных состояний. Так, наличие простатита, фиброза, атрофии ткани, аденомиоматоза и ДГПЖ может вызывать повышение жесткости ткани предстательной железы, и, как следствие, затруднить диагностику рака простаты. [22]

В доступной литературе нам не встретились обобщающие исследования по оценке возможностей сочетанного применения методик соноэластографии и гистосканирования. Таким образом, несмотря на высокую актуальность проблемы ранней диагностики заболеваний предстательной железы, и все большим развитием гибридных технологий, сочетающих в себе различные технические решения, возможности комплексной методики практически не изучены. Место применения сочетанных методик в алгоритме современных методов ультразвуковой визуализации в диагностике заболеваний предстательной железы на сегодняшний день также не определено.

Все вышеизложенное обосновывает высокую актуальность обозначенной проблемы и предопределяет цели и задачи нашего исследования.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая характеристика клинического материала

Настоящая работа основана на проспективном анализе результатов комплексного трансректального ультразвукового исследования с применением методик В-режима, соноэластографии и гистосканирования. За период с января 2013 г. по октябрь 2015 г. на базе кафедры лучевой диагностики ФГБУ “Учебно-научный медицинский центр” Управления делами Президента РФ было обследовано 125 пациентов, находящихся на лечении в отделении урологии ФГБУ ЦКБ Управления делами Президента РФ с поликлиникой и ФГБУ КБ№1 Волынская. Все пациенты были направлены в урологические отделения для выполнения биопсии простаты.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнестических данных, выполнение пальцевого ректального исследования и анализ крови на ПСА. При сборе анамнеза было выявлено, что 17 (13,6%) больных были ранее оперированы по поводу ДГПЖ. Трансуретральная резекция производилась 13 (10,4%) пациентам; аденомэктомия - 4 (3,2%). Также было выявлено, что 16 больных имели в анамнезе биопсии предстательной железы по поводу повышения ПСА. Из них однократные биопсии были выполнены 8 (6,4%) пациентов, двукратные - 6 (4,8%), трехкратные - 2 (1,6%). Таким образом, 109 (87,2%) пациентов анамнестических данных о проведении биопсийных вмешательств не имели. (Таблица 1)

Отметим, что при формировании клинического материала, с целью получения наиболее однородных данных, нами были исключены из исследования те пациенты, которые:

- проходили лечение по поводу РПЖ (как на момент настоящего исследования, так и в анамнезе);
- имели уровень ПСА, превышающий порог 50,0 нг/мл;

- имели клиническую картину инфравезикальной обструкции, острого простатита.

**Таблица 1.** Распределение больных в зависимости от количества предыдущих биопсийных вмешательств.

Наличие биопсий в анамнезе	Количество пациентов, абс. (%)
0	109 (87,2%)
1	8 (6,4%)
2	6 (4,8%)
3	2 (1,6%)

Средний возраст обследованных пациентов составлял  $67,41 \pm 7,19$  (медиана 66) лет и колебался в пределах от 49 до 90 лет. Средний уровень общего ПСА крови обследованных больных составил  $9,52 \pm 4,48$  (медиана 7,2) нг/мл (от 3,69 до 32,0 нг/мл). Ввиду того что анализ крови на соотношение общего к свободному ПСА производился не всем обследованным пациентам, его результаты при проведении статистического анализа нами не учитывались. Минимальный объем предстательной железы по данным серошкальной волюметрии составил 23,0 куб.см, максимальный – 177,3 куб.см., в среднем составляя  $68,07 \pm 24,26$  (медиана 61,07) куб.см.

Ультразвуковое исследование было комплексным, и включало в себя 2 фазы, о чем подробнее написано в главе 2.2. Среди методик визуализации нами были использованы: стандартное исследование в В-режиме, соноэластография и гистосканирование.

Для определения диагностической ценности методик соноэластографии и гистосканирования у пациентов с ДГПЖ нами были отобраны и исследованы две группы больных с различными объемами предстательной железы.

Средний возраст пациентов первой группы составлял  $66,83 \pm 7,05$  (медиана 66,0) лет, и варьировался в пределах от 49 до 85 лет. Объем простаты у больных этой группы в среднем составил  $44,02 \pm 8,07$  (медиана 42,0) куб.см. (от 23,0 куб.см. до 60,0 куб.см.). Уровень общего ПСА в среднем составлял  $8,3 \pm 3,39$  (медиана 6,38) нг/мл (от 3,69 нг/мл до 25,9 нг/мл).

Возраст больных второй группы колебался в пределах от 50 до 90 лет, в среднем составляя  $67,93 \pm 7,32$  (медиана 67) лет. Объем предстательной железы в среднем был  $90,27 \pm 21,38$  (медиана 83,8) куб.см (от 57,3 куб.см. до 177,3 куб.см.); средний уровень ПСА –  $10,65 \pm 5,29$  (медиана 8,18) нг/мл (от 3,9 нг/мл до 32,0 нг/мл). (Таблица 2)

**Таблица 2.** Распределение пациентов по клиническим группам.

Группа	Первая группа	Вторая группа
Количество пациентов абс. (%)	60 (48%)	65 (52%)
Средний возраст	$66,83 \pm 7,05(66)$	$67,93 \pm 7,32(67)$
Средний объем простаты (куб.см)	$44,02 \pm 8,07(42)$	$90,27 \pm 21,38(83,8)$
Средний уровень ПСА (нг/мл)	$8,3 \pm 3,39(6,38)$	$10,65 \pm 5,29(8,18)$

Всем 125 пациентам, включенным в настоящее исследование, выполнялись трансректальные мультифокальные биопсии предстательной железы под УЗ-навигацией. Таким образом, верификационным методом в нашем исследовании являлись данные гистологического исследования после проведения биопсии. Диагностическая точность гистологического

исследования была принята за 100%. Основанием к проведению биопсии являлись повышение уровня общего ПСА крови ( $>4$  нг/мл) и наличие зон уплотнений при пальцевом ректальном исследовании, а также очаговые изменения, обнаруженные при проведении комплексного УЗИ.

Результаты стандартного УЗИ, соноэластографии и данные гистосканирования были сопоставлены с патоморфологическими результатами проведенных биопсий. Локализация пораженных опухолью участков простаты сопоставлялась путем наложения диагностических изображений на морфологические срезы железы с помощью специальной сетки с шагом 5 мм.

Число радикальных простатэктомий у включенных в исследование больных составило 11. В связи с малым числом выполненных хирургических вмешательств, проведение статистического анализа, посвященного оценке информативности методик при сопоставлении с результатами РПЭ, мы сочли нецелесообразным.

## **2.2. Разработка методики сочетанного применения соноэластографии и гистосканирования предстательной железы**

Всем 125 пациентам было выполнено комплексное ультразвуковое исследование, включавшее себя гистосканирование предстательной железы и комплексное ультразвуковое исследование в В-режиме с применением методик УЗ-ангиографии и соноэластографии. Первая фаза включала в себя гистосканирование предстательной железы, вторая – соноэластографию. Здесь важно отметить, что перечисленные методики реализованы на 2 разных ультразвуковых аппаратах. Таким образом, трансректальное ультразвуковое исследование производилось пациенту дважды, после получения предварительного согласия последнего на проведение двухфазного исследования. Накануне или в день исследования использовалась очистительная клизма для опорожнения ампулы прямой кишки.

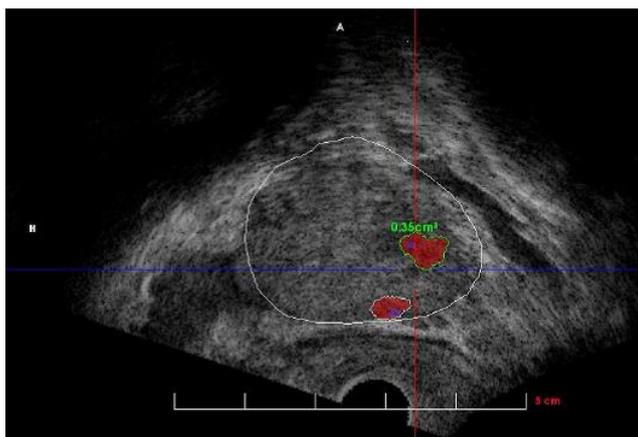
Первоначально всем больным проводились гистосканирование на стандартном ультразвуковом сканере BK Medical, Profocus 2202, соединенном с аппаратом гистосканнинга. Исследование выполнялось согласно стандартизированному на кафедре лучевой диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ алгоритму, соблюдая оптимальные условия проведения трехмерных сканирований. Непосредственно перед самым исследованием пациента просили максимально опорожнить мочевой пузырь, чтобы исключить и ограничить давление со стороны мочевого пузыря на ткань предстательной железы. Во время исследования, пациенту не рекомендовалось производить какие - либо движения, делать глубокие вдохи и разговаривать. Важным было и положение датчика относительно простаты: датчик должен был располагаться строго параллельно относительно горизонтальной плоскости (кушетки), зона интереса размещалась в пределах диапазона сканирования датчика (40–50 мм) и минимизировалось расстояние от поверхности датчика до стенки прямой кишки. Во время исследования мы избегали компрессии на ткань железы во время трехмерного сканирования. При небольшом объеме предстательной железы датчик располагали по средней линии железы (вдоль уретры) для получения изображения всей ткани простаты за одно сканирование. Если объем ткани предстательной железы был больше (> 40–50 куб.см.), было необходимо планирование для получения целостного изображения и полного покрытия области сканирования. Сканирование выполняли таким образом, чтобы за одно сканирование покрыть область верхушки железы, а в следующее охватить ее основание.

Схему работы на аппарате гистосканнинг можно кратко представить следующим образом:

- трансректальный датчик присоединяется к специально моторизированной магнитной катушке и вводится в прямую кишку пациента. Изначально изображение отображается в сагиттальном срезе (S - sagittal).
- режим сканирования переводится в поперечный, путем нажатия клавиши, расположенной на передней поверхности датчика.

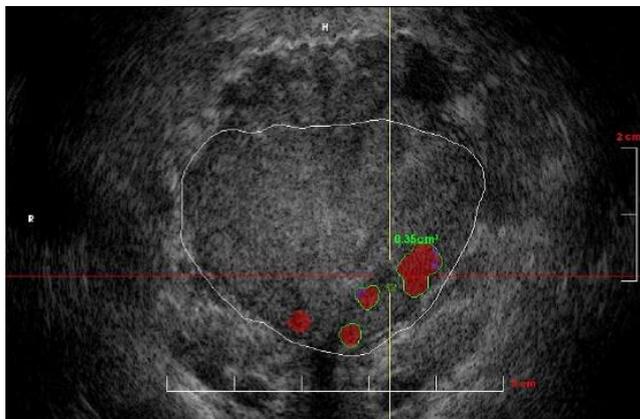
- предстательная железа выводится таким образом, чтобы она располагалась срединно, и ее контуры были максимально четкие (Т - transversal).
- режим сканирования переводится в сагитальный (S - sagittal), нажав верхнюю клавишу на датчике. Ткань предстательной железы позиционируется в область трехмерного сканирования.
- активируется трехмерный режим сканирования путем нажатия на клавишу 3D (расположенную на приборной панели ультразвукового сканера).
- ультразвуковой датчик начинает автоматически вращаться по оси магнитной катушки, происходит сбор трехмерных данных.
- производится интерпретация полученных ультразвуковых нативных данных на рабочей станции аппарата гистосканнинг.

После получения трехмерных изображений на ультразвуковом сканере ВК, на рабочей станции гистосканнинга появляется поделенный на 4 экран монитора, в каждом окошке которого предстательная железа отображена в сагиттальном, коронарном и поперечном срезах. Работу с изображениями начинали с сагиттального среза: проводилась линия, соединяющая верхушку и базальный отдел простаты (Рис. 2).



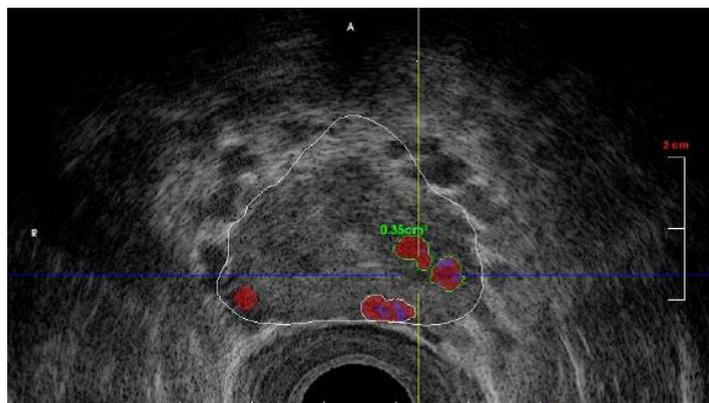
**Рис. 2.** Первый этап работы с трехмерным изображением при гистосканировании, сагиттальный срез: маркировка верхушки и основания предстательной железы.

Далее проводилась срединная линия на коронарном срезе (Рис. 3), соответствующая ходу простатического отдела уретры.



**Рис. 3.** Второй этап работы с трехмерным изображением при гистосканировании, коронарный срез: установление линии, соответствующей ходу простатического отдела уретры.

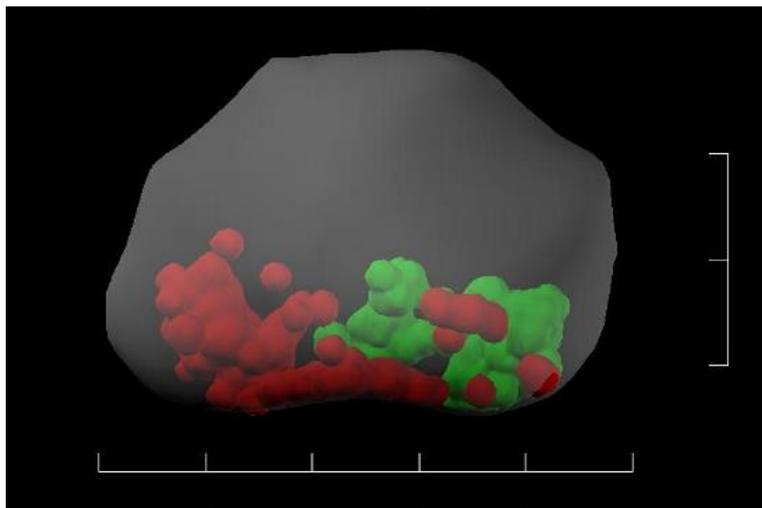
После этого исследователем определялись стороны железы: обозначались правая и левая доли на поперечном срезе (Рис. 4).



**Рис. 4.** Третий этап работы с трехмерным изображением при гистосканировании, поперечный срез: маркировка правой и левой доли предстательной железы.

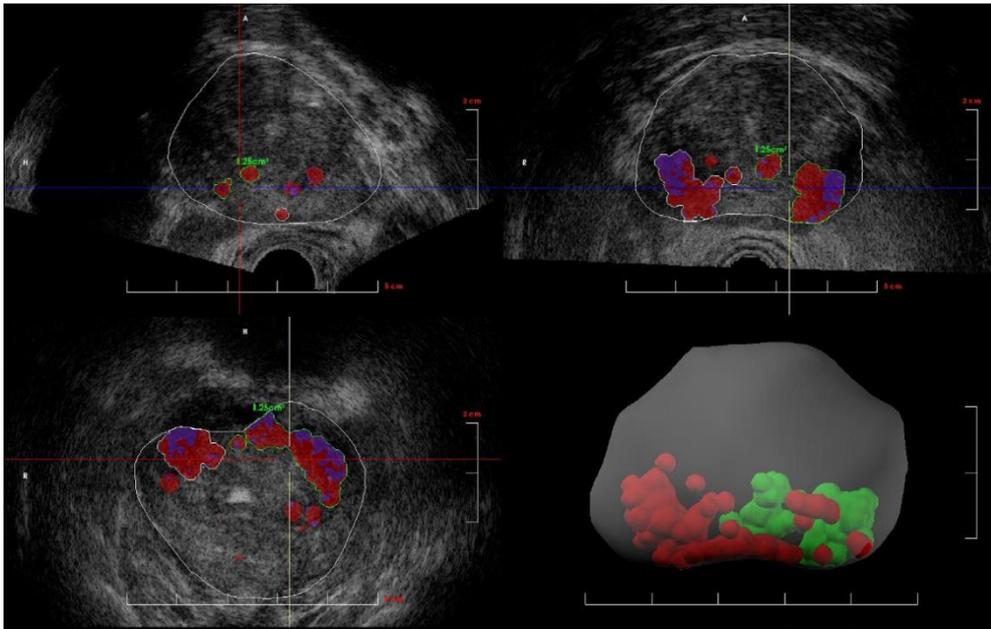
Далее обрисовывались контуры предстательной железы. Это происходит автоматическим образом, при этом позволяя вносить изменения в постпроцессинге в тех случаях, когда автоматическое картирование контуров

простаты на взгляд исследователя не является корректным. После этого путем активации программного обеспечения выполнялся анализ нативных ультразвуковых данных, происходило построение трехмерной модели простаты (Рис. 5). Данный процесс занимает некоторое время (от 1 до 2 минут) в зависимости от объема предстательной железы, а также количества и объема подозрительных участков.



**Рис. 5.** Трехмерная модель предстательной железы, отображение участков сигнала патологической интенсивности.

На трехмерной модели пространственно отображаются участки красного цвета, отличающиеся от неизменной ткани простаты своими акустическими характеристиками – участки сигнала повышенной (либо патологической) интенсивности. Подозрительные на неопластический процесс зоны визуализировались не только на трехмерной модели простаты, но и на аксиальном, сагиттальном и коронарных срезах. (Рис. 6)



**Рис. 6.** Отображение участков сигнала патологической интенсивности на сагиттальном (А), коронарном (Б), поперечном (В) срезах предстательной железы и на трехмерной модели (Г).

Наличие неопластического процесса устанавливали по наличию измененного сигнала в пределах дискретного объема, составляющего 0,5 куб.см., оценивая объемы очагов патологической интенсивности сигнала, их пространственную ориентацию на трехмерной модели железы. Каждому обследованному пациенту для получения наиболее достоверного результата выполнялось 3 биплановых сканирования простаты. При получении противоречивых данных сопоставляли объемы участков, ориентируясь на самое большое значение.

Сразу после этого выполнялось стандартное УЗИ предстательной железы в В-режиме с использованием методик ультразвуковой ангиографии, а также соноэластография на ультразвуковом аппарате экспертного класса HI VISION Preirus, Hitachi Medical Corporation с использованием высокочастотного эндоректального датчика с частотой 8–4 МГц.

В режиме серой шкалы оценивались:

- объем ткани предстательной железы;
- ее контуры;

- состояние собственной капсулы, семенных пузырьков, перипростатических тканей;

- эхо-структура центральной и периферической части;

- наличие очаговых изменений.

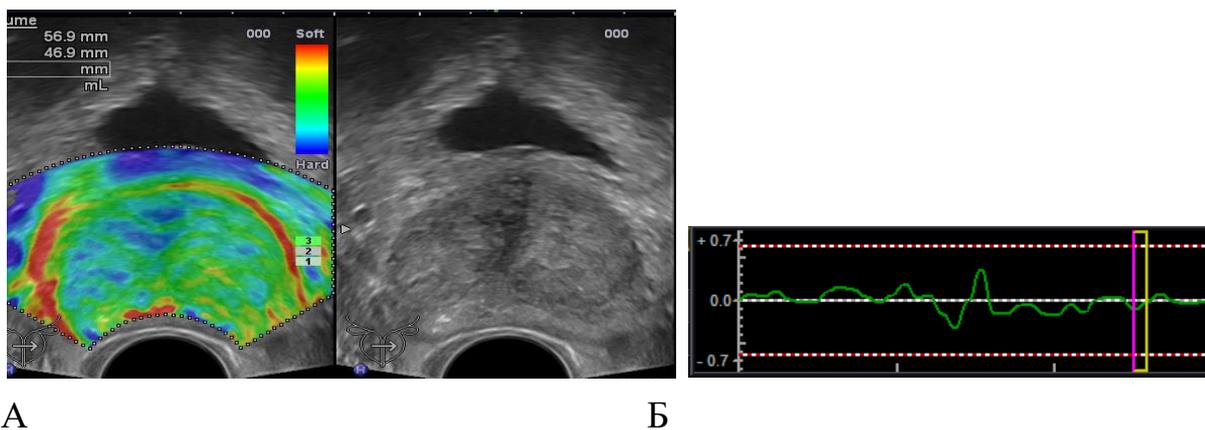
При УЗ-ангиографии:

- сосудистый рисунок ткани предстательной железы;

- наличие зон гиперваскуляризации.

После проведения оценки эхографических изменений в В-режиме, на ультразвуковом сканере активировали программу соноэластографии.

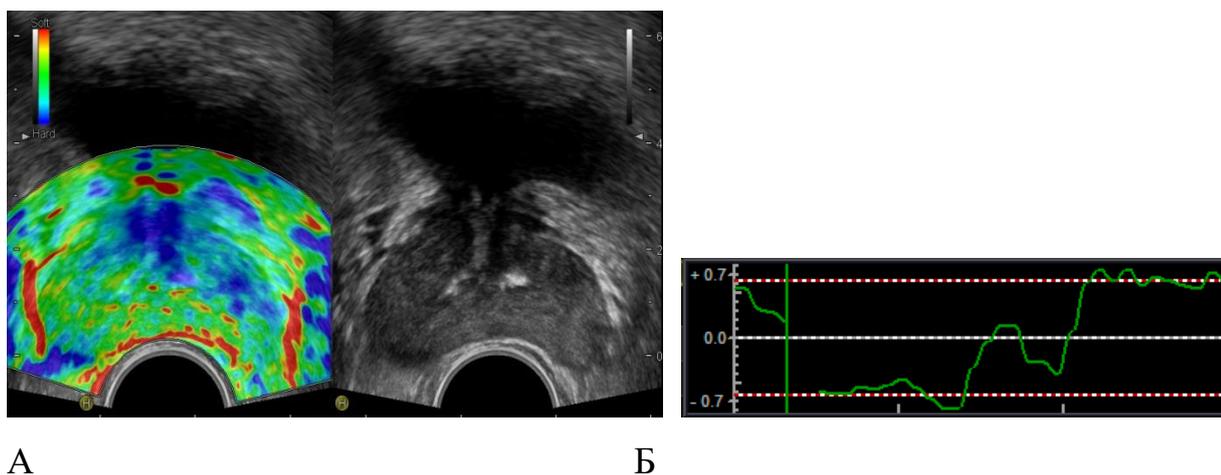
Немаловажно отметить, что в нашем исследовании была использована методика компрессионной, или динамической соноэластографии. Эластограммы получали путем оказания небольшой компрессии и декомпрессии предстательной железы трансректальным датчиком. Адекватность оказания компрессии оценивалась визуально, ориентируясь на показатели шкалы компрессии в режиме реального времени. При оказании адекватной компрессии индикатором на соноэластографическом изображении были полное отображение капсулы и равномерное распределение эластичности предстательной железы (при отсутствии аденоматозных изменений в центральной части). При этом амплитудная кривая, демонстрирующая степень оказания компрессионного воздействия, не выходила за пределы референсных (ограничительных) линий, расположенных горизонтально в верхних и нижних отделах шкалы. (Рис. 7) При оказании избыточной компрессии датчиком, мы получали частичное отображение собственной капсулы и отображение плотных зон синего цвета в центральной части простаты при отсутствии аденоматозных изменений. (Рис. 8)



**Рис. 7.** Пример оказания адекватной степени компрессии на ткань простаты.

А – соноэластограмма простаты

Б - амплитудная кривая степени компрессии не выходит за пределы референсных линий.



**Рис. 8.** Пример оказания избыточной степени компрессии на ткань простаты.

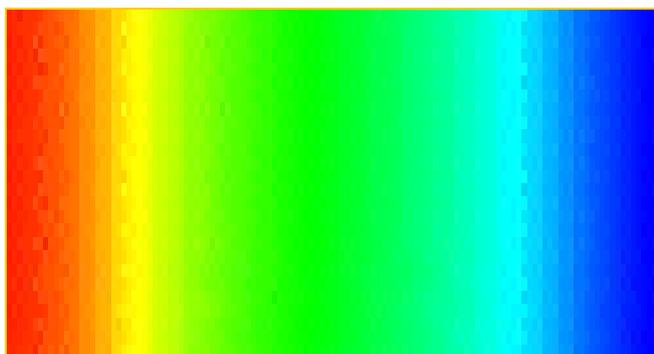
А – соноэластограмма простаты

Б – амплитудная кривая степени компрессии выходит за пределы референсных линий.

Степень оказания компрессии и декомпрессии была минимальной, производилась в направлении перпендикулярном капсуле предстательной железы до получения стабильного эластографического изображения. При небольшом объеме простаты достаточной была «естественная» компрессия, исходящая от перистальтики стенки прямой кишки.

Результаты соноэластографии оценивались как проспективно (непосредственно при живой визуализации в режиме реального времени при выполнении ультразвукового исследования), так и в ряде случаев ретроспективно в постпроцессинге. Для визуализации распределения эластичности тканей нами использовались качественные показатели. Упругость тканей отображалась различными цветами на цветовой шкале, от красного (мягких тканей) до синего (твердой ткани). (Рис. 9)

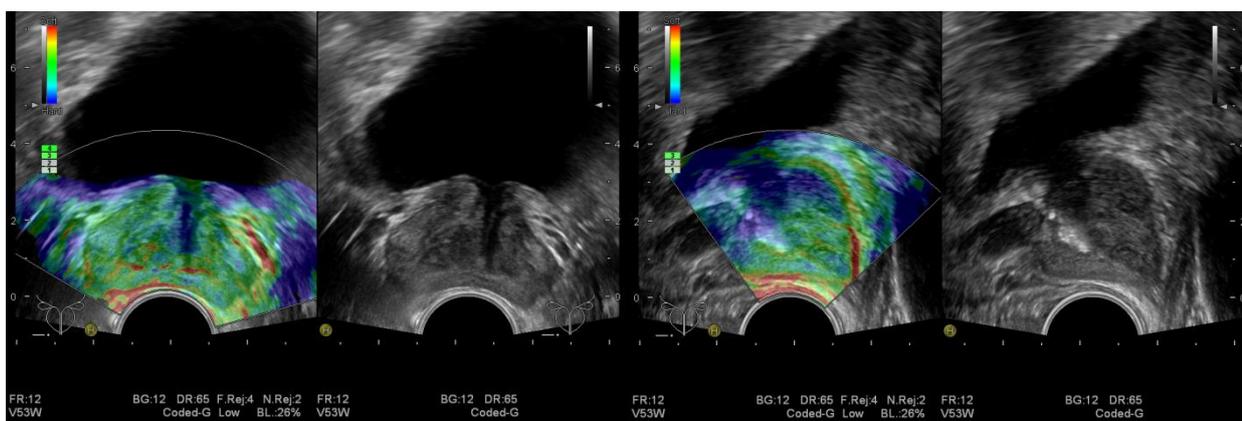
**Рис 9.** Цветовая шкала, отражающая, окрашивание тканей при соноэластографии



Окно опроса устанавливалось в проекции предстательной железы, охватывая весь объем железы и окружающих тканей. При этом старались не включать в зону сканирования область мочевого пузыря.

При оценке плотности ткани простаты мы придерживались следующих параметров и этапов сканирования: сначала в окно опроса включали весь объем предстательной железы, (Рис. 10) получая также отображение собственной капсулы, стенки прямой кишки и стенки мочевого пузыря, прилегающей к передней части простаты, а также тканей, окружающих железу с прилежащей парапростатической клетчаткой. Сканирование производилось полипозиционно: как в поперечной, так и сагиттальной плоскостях. Далее окно

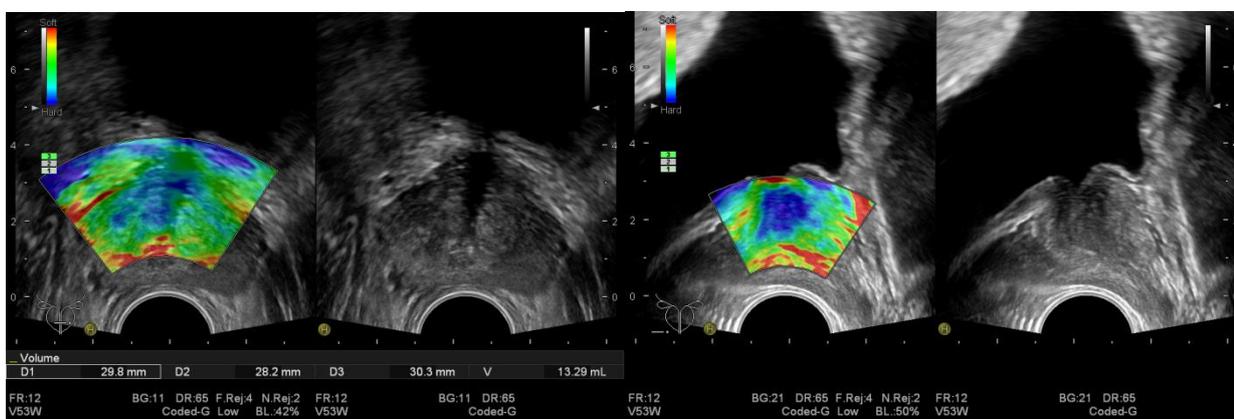
опроса устанавливалось в проекции центральной зоны простаты, не захватывая ее периферические отделы. (Рис. 11) Следующим этапом следовало выполнение цветового картирования периферических отделов простаты. При выявлении очаговых изменений в центральной либо периферической части проводилось прицельное изучение эластичности: окно опроса сужали таким образом, чтобы оно включало выявленный измененный участок и на 1/3 захватывало окружающие референсные ткани.



А

Б

**Рис. 10.** Ультразвуковая томограмма предстательной железы в режиме соноэластографии: окно опроса включает в себя весь объем простаты. А – поперечная плоскость сканирования; Б – сагиттальная плоскость.

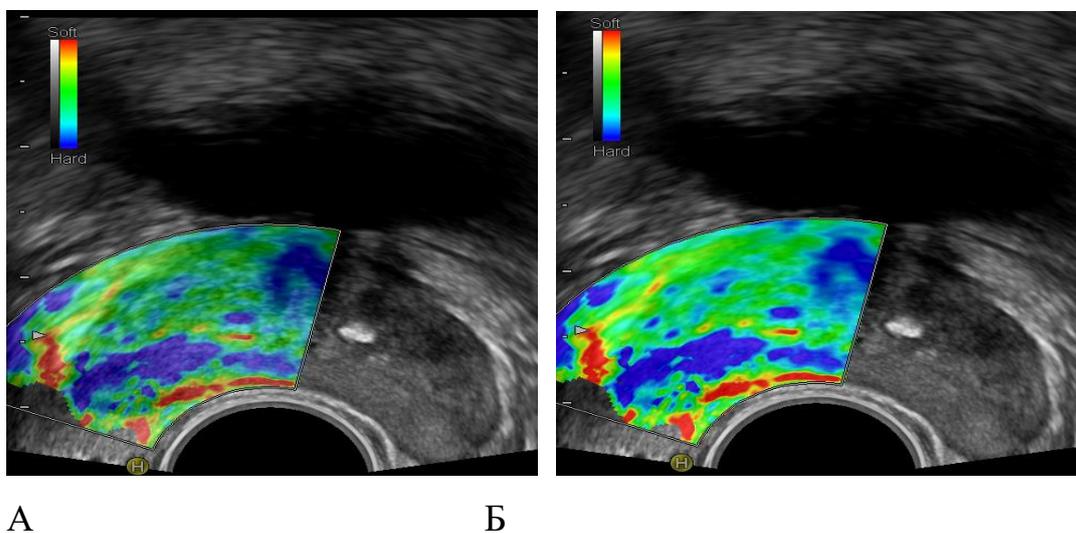


А

Б

**Рис. 11.** Ультразвуковая томограмма предстательной железы в режиме соноэластографии: окно опроса включает в себя центральную часть простаты. А – поперечная плоскость сканирования; Б – сагиттальная плоскость

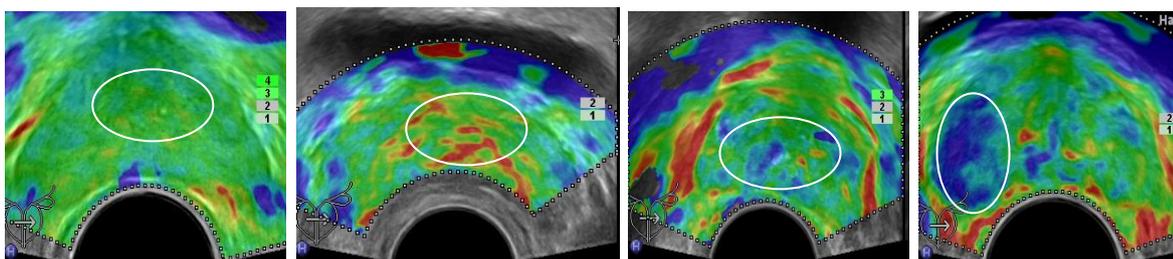
После этого полученные эластографические изображения оптимизировались в режиме реального времени согласно рекомендуемым разработчиками технологии параметрам. К основным установочным параметрам относились динамический диапазон, продолжительность персистенции, уровень сглаживания, уровень отсечения ошибок, опорная частота и частота смены кадров. Интенсивность цветов (яркость) получаемого изображения повышали максимально до 42-50%, избегая «перецвечивания» эластографических изображений. (Рис. 12)



**Рис. 12.** Оптимизация яркости эластограмм предстательной железы.

А – эластографическое изображение простаты без применения дополнительных настроек интенсивности цветового окрашивания;  
 Б – эластографическое изображение простаты при повышении интенсивности цветового окрашивания на 50%.

При оценке эластичности тканей в нашем исследовании мы ориентировались на классификацию типов соноэластограмм, разработанную Панфиловой Е.А. и соавт. (2011) [ 18]. (Рис. 13)





**Рис. 13.** Классификация типов эластографических изображений, адаптированных для диагностики заболеваний предстательной железы.

Первый тип картирования, согласно разработанной автором классификации, характеризуется однородным картированием зеленым цветом, и отражает средние значения эластичности неизменной паренхимы ПЖ. Второй тип отображается на соноэластограммах сочетанием зеленых и красных цветовых участков, отображая среднюю и высокую эластичность тканей. При третьем типе картирования на соноэластографических изображениях визуализируются мозаично расположенные участки, сочетающие фрагменты зеленого и синего цвета, указывая на присутствие участков повышенной жесткости (плотности). И, наконец, четвертый тип картирования характеризуется однородным плотным участком, тотально окрашиваемым темно-синим цветом.

Выполнение предложенной комплексной методики не требовало значительных временных затрат; в целом исследование занимало порядка 10-15 минут. Ограничениями к использованию обеих методик являются заболевания анального отверстия, таких как острый геморрой, острый проктит и парапроктит. При наличии подобных заболеваний могут возникать резкие болезненные ощущения при введении трансректального датчика в ампулу прямой кишки. После проведения оперативных вмешательств на прямой кишке необходимость проведения трансректального исследования с использованием эластографии и гистосканирования должна рассматриваться индивидуально и зависит от клинической ситуации.

## 2.3 Статистическая разработка материала

При статистической обработке результатов исследования использовались следующие показатели: среднее значение показателя (М) и среднеквадратическое отклонение (сигма).

Для сравнительного анализа диагностической эффективности соноэластографии и гистосканирования отдельно для каждого из методов рассчитывались показатели информативности.

Определялись:

1) чувствительность метода – его способность выявлять определенную нозологию, подтвержденную заключительным диагнозом (морфологически, несколькими диагностическими методами, клиническими наблюдениями) - по формуле:

ИП

$$Ч = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\%,$$

где: Ч – чувствительность, ИП – истинно положительный результат, ЛО – ложноотрицательный результат;

2) специфичность метода – способность выявлять пациентов, не имеющих признаков изучаемой нозологической формы заболевания среди тех, у кого он применялся - по формуле:

ИО

$$С = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \times 100\%,$$

где: С – специфичность,  
ИО – истинно отрицательный результат,  
ЛП – ложноположительный результат;

3) точность метода – это доля правильных результатов теста среди всех

обследованных пациентов - по формуле:

$$T = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}} \times 100\%,$$

где: T – точность.

4) положительный предсказательный тест – это пропорция истинно положительных результатов среди всех положительных значений теста - по формуле:

$$\text{ППТ} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} \times 100\%$$

5) отрицательный предсказательный тест – это пропорция истинно отрицательных результатов теста среди всех отрицательных значений - по формуле:

$$\text{ОПТ} = \frac{\text{ИО}}{\text{ЛО} + \text{ИО}} \times 100\%$$

Под истинно положительным результатом мы понимали такой, когда диагноз рака ПЖ, установленный по данным УЗИ с использованием новых технологий сканирования (раздельно каждым из двух сравниваемых методов), подтверждался гистологически.

Истинно отрицательным результатом считали такой, когда один из сравниваемых методов позволял отвергнуть у больного диагноз рака простаты, что в дальнейшем подтверждалось морфологически.

Ложноположительный результат – это когда поставленный по данным одного из сравниваемых методов диагноз РПЖ в дальнейшем отвергался на основании гистологической верификации.

Ложноотрицательный результат – это ситуация, когда с помощью каждого сравниваемого метода в отдельности диагноз рака простаты

установить не удавалось, а при дальнейшей морфологической верификации правильный диагноз все-таки был установлен.

Используя вышеприведенные критерии, проводили оценку информативности различных режимов ультразвукового сканирования (СЭГ и ГС) в диагностике РПЖ.

Статистическую обработку данных проводили по стандартным методам вариационной статистики при помощи программы Excel 2010. Достоверность количественных различий между изучаемыми методами определялась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Достоверным считалось общепринятое в медицинских исследованиях значение  $p < 0,05$ .

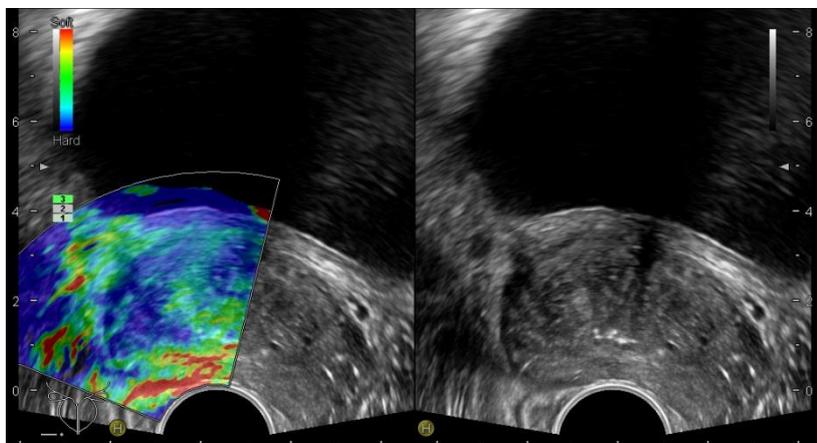
### **Глава 3. Особенности сочетания методик соноэластографии и гистосканирования у пациентов с ДГПЖ и простатитом.**

С целью оценки диагностических возможностей сочетания обеих методик у пациентов с ДГПЖ нами были исследованы 125 пациентов с различными объемами предстательной железы, разделенных нами на 2 группы в зависимости от объема простаты. В первую группу было включено 60 (48% от общего числа обследованных) мужчин с объемом простаты менее 60,0 куб.см. Вторую группу исследуемых составили 65 (52% от общего числа обследованных) мужчин с объемом простаты более 60,0 куб.см. Подобное разделение на группы было продиктовано нашим интересом сравнить и сопоставить показатели информативности методик соноэластографии и гистосканирования у пациентов с различными объемами предстательной железы, а также оценить информативность сочетанной методики у пациентов с ДГПЖ.

Эхографически гиперплазия переходных зон была выявлена у всех 125 (100%) пациентов, у 17 (13,6%) пациентов – с формированием т.н. «средней доли» (у 3 пациентов первой группы и у 14 пациентов второй группы). У 13 (10,4%) пациентов объем аденоматозной ткани не превышал 10,0 куб.см. Эхографические признаки хронического простатита были выявлены у 79 (63,2%) пациентов. Из них у 64 пациентов при исследовании в В-режиме отмечалось наличие участков фиброза с кальцинацией (расположенных по ходу простатического отдела уретры, а также на границе центральной и периферической части предстательной железы) наряду с диффузными изменениями ткани простаты в периферических отделах различной степени выраженности; в 23 из 64 случаев структура периферической части была представлена мелкосотовым рисунком паренхимы. У остальных 9 пациентов эхографически определялись единичные мелкие кальцинаты в парауретральной области. Участки сниженной эхогенности в В-режиме, подозрительные на опухолевые, определялись у 70 (56%) из 125 пациентов. В 79,57% случаев

гипоэхогенные зоны локализовались только в периферической части железы, в 20,43% случаях – визуализировались также и в центральной зоне.

При исследовании в режиме соноэластографии в общей сложности было выявлено 83 участка повышенной плотности, которые имели равномерное синее окрашивание: 41 участок был выявлен у пациентов первой группы, 42 участка - у пациентов второй группы. Следует отметить, что все выявленные нами участки повышенной плотности локализовались в периферической части предстательной железы. В остальных случаях устойчиво плотные участки не определялись, периферическая часть характеризовалась равномерным эластичным окрашиванием. Центральная часть, представленная гиперплазированной тканью, во всех случаях имела смешанно-плотные либо диффузно плотные характеристики при выполнении соноэластографии, что не позволяло на этом фоне выявить локальные участки высокой плотности, подозрительные на наличие неопластических изменений. (Рис. 14)

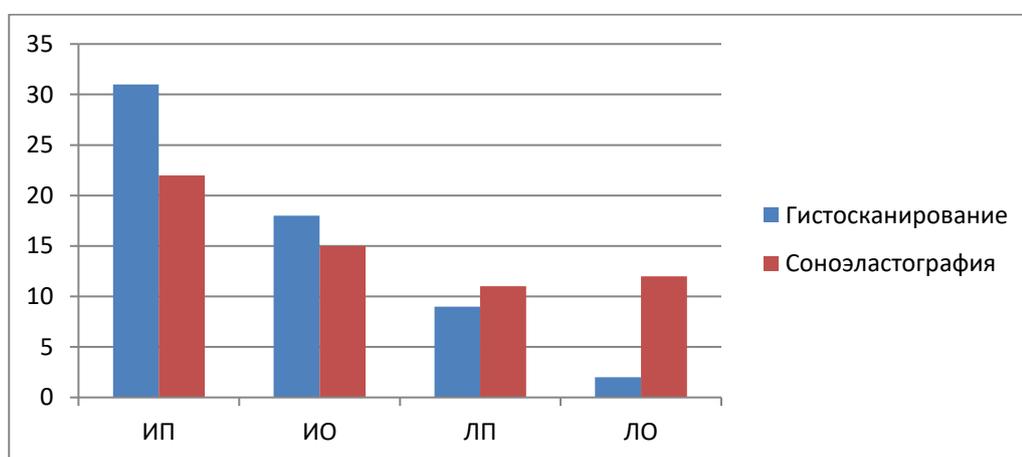


**Рис. 14.** Диффузно-плотное окрашивание центральной части предстательной железы в режиме соноэластографии.

По данным гистосканирования подозрительные на неопластические изменения участки (участки сигнала патологической интенсивности), отображающиеся на трехмерной модели предстательной в виде зон красного цвета, определялись у 40 пациентов первой группы и у 40 пациентов второй

группы. Участки сигнала патологической интенсивности в центральных отделах простаты определялись у 12 (15%) из 125 пациентов. Суммарное количество выявленных патологических зон составило 109: у пациентов первой группы выявлялось 50 участков сигнала патологической интенсивности (7 из которых распространялись на центральную часть железы), у пациентов второй группы 59 (6 из которых распространялись на центральную часть).

Полученные диагностические заключения были сопоставлены с гистологическими данными, полученными после выполнения биопсийных исследований. В результате, мы получили следующие результаты. У пациентов первой группы, с объемом простаты менее 60,0 куб.см., число истинноположительных результатов при гистосканировании составило 31, истинноотрицательных – 18, ложноположительных – 9, а ложноотрицательных – 2. При соноэластографии 22 наблюдения составили истинноположительные заключения, 15 – истинноотрицательные, 11 – ложноположительные, 12 – ложноотрицательные. (Диаграмма 1)



**Диаграмма 1.** Соотношение диагностических результатов, полученных при гистосканировании и соноэластографии у пациентов первой группы (n=60).

Примечание: ИП – истинноположительный результат; ИО – истинноотрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат.

При оценке качественных соноэластографических критериев чувствительность метода составила 64,7%, специфичность 57,69%, точность 61,66%, прогностичность положительного результата 66,66%, прогностичность отрицательного результата 55,55%. Чувствительность метода гистосканирования оценивалась в 93,9%, специфичность – 66,6%, точность – 81,66%, прогностичность положительного результата – 77,5%, прогностичность отрицательного результата – 90,0%. Сравнительная информативность соноэластографии и гистосканирования у пациентов 1 группы с объемом простаты менее 60,0 куб.см., приведена в таблице 3.

**Таблица 3.** Показатели информативности методик гистосканирования и соноэластографии у пациентов первой группы с объемом простаты менее 60,0 куб.см. (n=60).

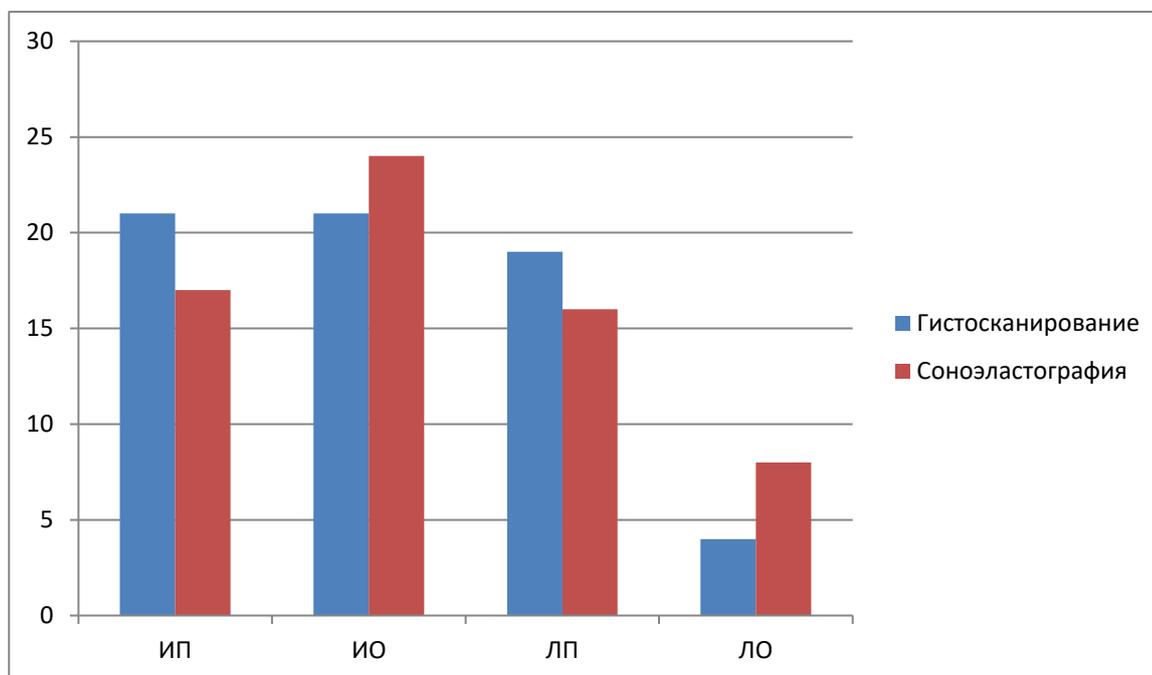
Показатель \ Методика	Гистосканирование	Соноэластография	P
Чувствительность	93,9%	64,7%	0,0001*
Специфичность	66,6%	57,69%	0,31
Точность	81,66%	61,66%	0,015*
ППТ	77,5%	66,66%	0,19
ОПТ	90,0%	55,55%	<0,0001*

Примечание: ППТ – положительный предсказательный тест; ОПТ – отрицательный предсказательный тест.

\*различия достоверны

При обследовании пациентов второй группы, у которых объем предстательной железы превышал 60,0 куб.см., по данным гистосканирования было получено 21 истинноположительных, 21 истинноотрицательных, 19

ложноположительных и 4 ложноотрицательных заключений. По данным соноэластографии было установлено 17 истинноположительных, 24 истинноотрицательных, 16 ложноположительных и 8 ложноотрицательных заключений. (Диаграмма 2)



**Диаграмма 2.** Соотношение диагностических результатов, полученных при гистосканировании и соноэластографии у пациентов второй группы (n=65).

Примечание: ИП – истинноположительный результат; ИО – истинноотрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат.

Результаты информативности методики соноэластографии при обследовании пациентов с объемом предстательной железы более 60,0 куб.см., оказались следующими: чувствительность 68,0%, специфичность 60,0%, точность 63,07%, положительный прогностический тест 51,51% и отрицательный прогностический тест 75,0%. Статистические показатели при обследовании пациентов данной группы при помощи методики гистосканирования распределились следующим образом: чувствительность 84,0%, специфичность 52,5%, точность 64,6%, положительный прогностический тест 52,5%, отрицательный прогностический тест – 84,0%.

Сравнительная информативность методик у пациентов 2 группы отражена в таблице 4.

**Таблица 4.** Показатели информативности методик гистосканирования и соноэластографии у пациентов второй группы с объемом простаты более 60,0 куб.см. (n=65).

Показатель \ Методика	Гистосканирование	Соноэластография	P
Чувствительность	84,0%	68%	0,03*
Специфичность	52,5%	60%	0,39
Точность	64,6%	63,07%	0,86
ППТ	52,5%	51,51%	0,91
ОПТ	84,0%	75,0%	0,2

Примечание: ППТ – положительный предсказательный тест; ОПТ – отрицательный предсказательный тест.

\*различия достоверны

Исходя из проведенного статистического анализа, чувствительность ( $p=0,0001$ ), точность ( $p=0,015$ ) и ОПТ ( $<0,0001$ ) методики гистосканирования при обследовании пациентов с объемом ПЖ менее 60,0 куб.см достоверно превышают аналогичные диагностические показатели соноэластографии: 93,9% - 64,7%, 81,66% - 61,66% и 90,0% – 55,5% соответственно. Специфичность и ППТ, определенные разными методами, достоверно не отличались (  $p$  соответственно 0,31 и 0,19). У пациентов с объемом простаты более 60,0 куб.см. показатели информативности гистосканирования также оказались выше, чем соноэластографии. Так, чувствительность и ОПТ гистосканирования составили 84,0% , соноэластографии – 68,0 и 75,0% соответственно. Различия

по показателю чувствительности оказались достоверны ( $p=0,03$ ), по отрицательному предсказательному тесту – недостоверными ( $p=0,2$ ).

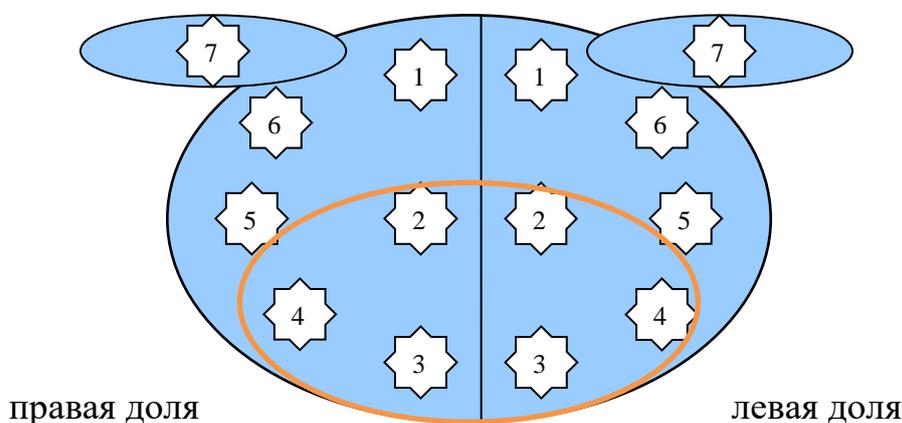
Аденокарцинома была диагностирована у 58 (46,4%) из 125 больных (высокодифференцированная – 12 (9,6%), умереннодифференцированная – 33 (26,4%), и низкодифференцированная – 13 (10,4%)). У 67 (53,6%) пациентов диагноз РПЖ верифицирован не был. У 3 пациентов было установлено наличие ПИН низкой (2,4%), в 19 (15,2%) средней и в 6 (4,8%) - высокой степени. Железисто-стромальная гиперплазия была выявлена в 39 (31,57%) наблюдениях. (Таблица 5)

**Таблица 5.** Распределение гистологических находок в зависимости от их строения.

Гистологическая категория		Количество наблюдений
Аденокарцинома	низкодифференцированная	12
	умереннодифференцированная	33
	высокодифференцированная	13
ПИН	низкой степени	3
	средней степени	19
	высокой степени	6
Железисто - стромальная гиперплазия		39

Учитывая трудность дифференциальной диагностики патологических изменений в центральной и переходной зоне ПЖ в серошкальном режиме и режиме соноэластографии, мы решили проанализировать диагностическую эффективность методики гистосканирования в выявлении патологических очагов, локализующихся в центральной части в структуре аденоматозной ткани. Как отмечалось ранее, участки измененной эхогенности в центральной

части в В-режиме визуализировались у 19 пациентов (всего таких участков было выявлено 22), участки сигнала патологической интенсивности при гистосканировании - у 12 пациентов (в общей сложности было выявлено 13 участков). По данным соноэластографии подозрительных зон в центральной части у обследованных больных выявлено не было. Соответственно схеме выполнения биопсии простаты, (Рис. 15) область предстательной железы была нами условно разделена на 2 зоны, где 2,3,4,7,8, столбики соответствовали центральной части, а 1,5,6,9,10,12 столбики – периферической.



**Рис. 15.** Схематическое изображение разделения области предстательной железы на центральную и периферическую зоны.

В результате сопоставления с патоморфологическим исследованием, наличие клеток аденокарциномы в биоптатах, полученных из центральной части, подтвердилось в 9 из 19 случаев при выявлении патологических изменений в центральной части по данным В-режима и в 10 из 12 случаев при выявлении патологических участков по данным гистосканирования. Локализация участков, подтвержденных на наличие РПЖ, и визуализируемых в

В-режиме и режиме гистосканирования, совпала у 7 пациентов. Таким образом, характер изменений в центральной части простаты на фоне аденоматозной ткани, по данным гистосканирования был правильно интерпретирован в 83,33% случаев, по данным В-режима – в 47,37% случаев, тогда как результаты соноэластографии не имели диагностической ценности.

Гистологическая картина простатита различной степени выраженности наблюдалась у 93 (74,4%) из 125 пациентов. Хронический неактивный простатит был выявлен у 77 (61,6%) пациентов, активный хронический простатит у 16 (12,8%) пациентов. В 32 (25,6%) случаях явления простатита в столбиках ткани согласно гистологическим заключениям обнаружены не были. (Таблица 6)

**Таблица 6.** Соотношение диагностических заключений при отсутствии либо присутствии явлений простатита по данным гистологического заключения.

Гистологическое заключение	Количество пациентов, абс. (%)	ИП		ИО		ЛП		ЛО	
		ГС	СЭГ	ГС	СЭГ	ГС	СЭГ	ГС	СЭГ
Хронический неактивный простатит	77 (61,6%)	30	19	27	27	17	17	3	14
Хронический активный простатит	16 (12,8%)	3	4	5	6	6	5	2	1
Явления простатита отсутствуют	32 (25,6%)	19	16	7	6	5	6	1	4

Примечание: ГС – гистосканирование, СЭГ – соноэластография, ИП – истинноположительный результат, ИО – истинноотрицательный результат, ЛП – ложноположительный результат, ЛО – ложноотрицательный результат.

Согласно приведенным в таблице данным, при отсутствии явлений простатита при гистосканировании 19 результатов были истинноположительными, 7 истинноотрицательными, 5 ложноположительными

и 1 ложноотрицательными; при соноэластографии – 16 истинноположительными, 6 истиннотрицательными, 6 ложноположительными и 4 ложноотрицательными. Таким образом, при отсутствии воспалительных изменений со стороны предстательной железы обе методики продемонстрировали схожие диагностические результаты.

При активном простатите по результатам гистосканирования было получено 3 истинноположительных, 5 истиннотрицательных, 6 ложноположительных и 2 ложноотрицательных заключения; при соноэластографии – 4 истинноположительных, 6 истиннотрицательных, 5 ложноположительных и 1 ложноотрицательное заключение. Нами было отмечено, что у 4 из 16 больных с явлениями активного простатита, по данным гистосканирования нами были получены ложноположительные результаты, тогда как при соноэластографии зон повышенной плотности, подозрительных в отношении неопластического процесса, выявлено не было, что соответствовало истинно отрицательным заключениям. (Рис. 16) Уровень ПСА у этих 6 пациентов колебался в пределах от 4,8 до 22,0 нг/мл, объем патологических участков при гистосканировании – от 1.16 до 4.37куб.см. Во всех случаях участки сигнала патологической интенсивности располагались в периферической части, имели продолговатую форму. Клинико-лабораторные данные, описываемые у 4 больных, соответствовали картине обострения хронического простатита различной степени выраженности.

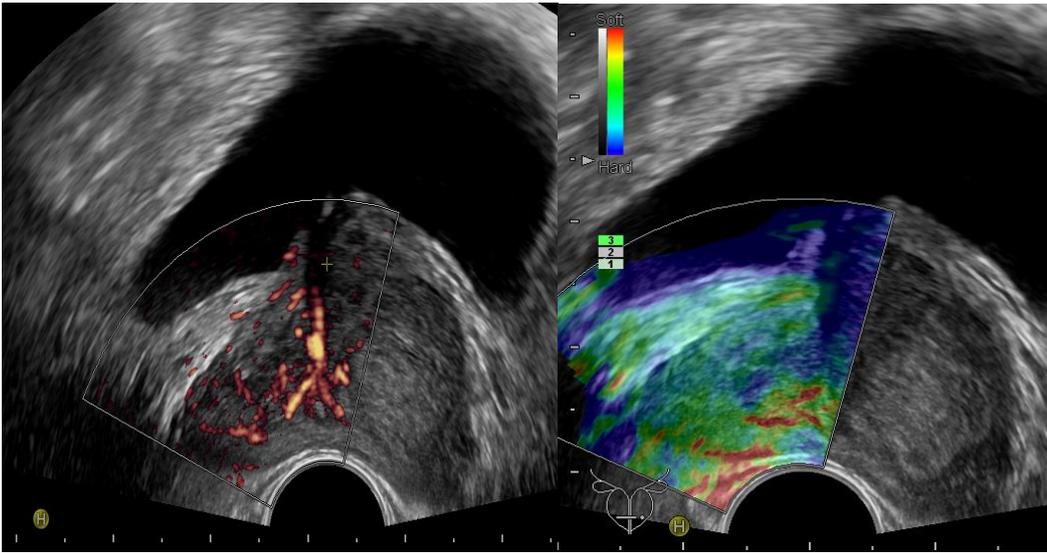
**Рис. 16.** Пациент К., 62 года. ПСА 4,8 нг/мл, подозрение на РПЖ. Гистологическое заключение: картина железисто-стромальной гиперплазии и выраженного активного хронического простатита.

А – гипоехогенный участок в периферическом отделе правой доли ПЖ, визуализируемый в В-режиме, с выраженным усилением васкуляризации при УЗ-ангиографии;

Б – эластографическое изображение простаты – гипоехогенный участок в периферической части левой доли имеет преимущественно эластичные характеристики;

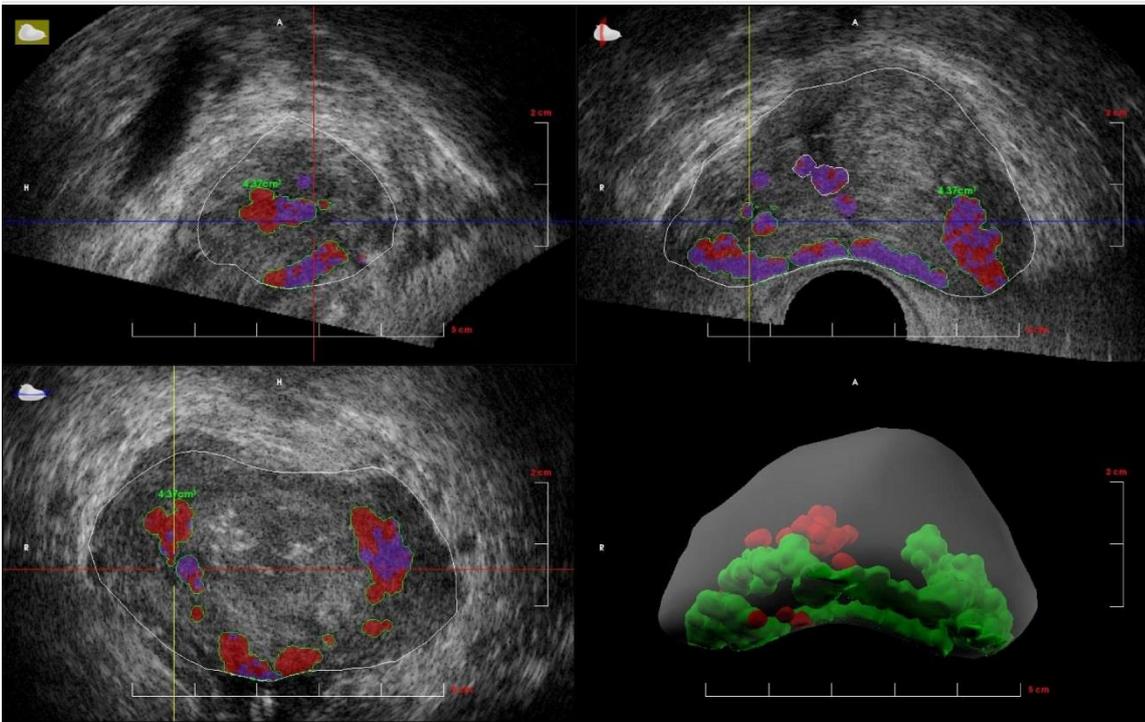
В – участок сигнала патологической интенсивности в периферической части обеих долей ПЖ объемом 4,37 куб.см;

Г – отображение патологического участка на координатной сетке.

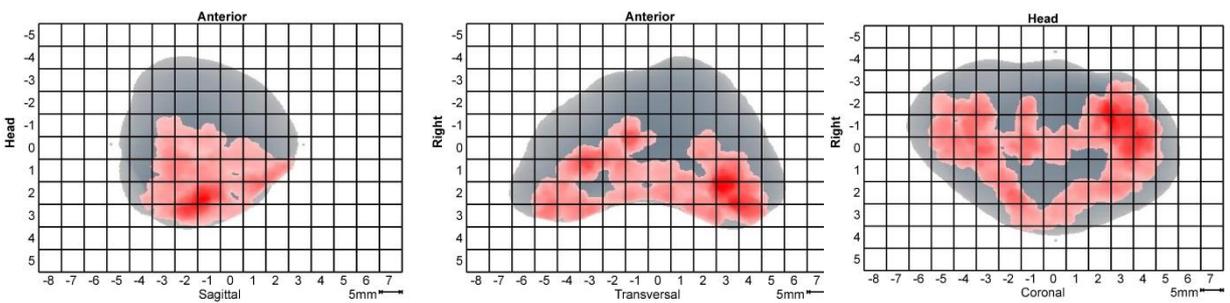


A

Б



B



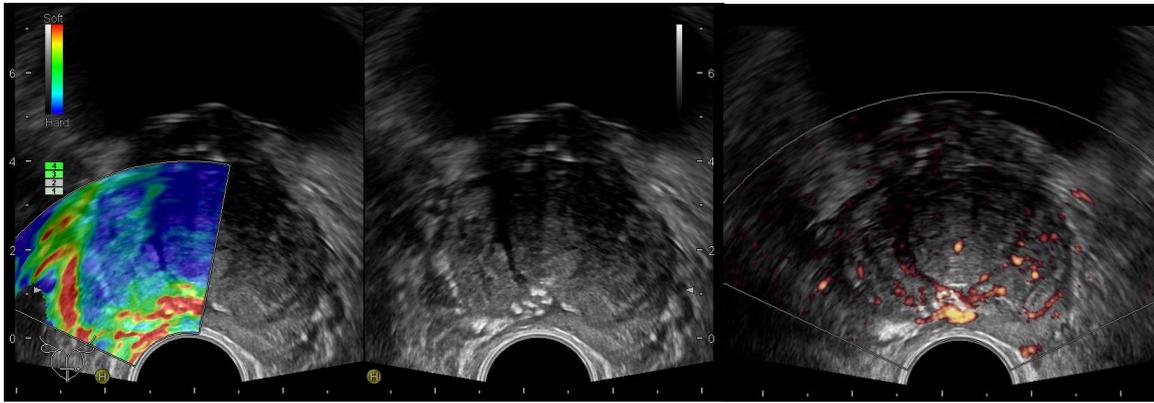
Г

При выявлении хронического неактивного простатита, при гистосканировании определялось 30 истинноположительных, 27 истинноотрицательных, 17 ложноположительных и 3 ложноотрицательных заключений; при соноэластографии – 19 истинноположительных, 27 истинноотрицательных, 17 ложноположительных и 14 ложноотрицательных. Анализируя полученные гистологические данные, мы обратили внимание, что число истинноотрицательных и ложноположительных результатов у этой категории пациентов при выполнении гистосканирования и соноэластографии оказалось равным; при выполнении гистосканирования было получено на 11 больше истинноположительных заключений, чем при соноэластографии. При этом наибольшее количество ложноотрицательных заключений – 14, было получено при выполнении соноэластографии у данных пациентов. При исследовании в В-режиме у 13 из 14 больных выявлялись массивные участки фиброза с кальцинацией, расположенные на границе центральной и уплощенной периферической зоны, имеющей неоднородную структуру с мелкосотовым рисунком паренхимы в базальных отделах. При соноэластографии у всех 14 пациентов устойчиво плотные участки не определялись, периферическая часть характеризовалась равномерным эластичным окрашиванием с мозаично расположенными включениями повышенной плотности. По результатам гистосканирования у этих пациентов, 2 заключения были также ложноотрицательными, тогда как остальные 12 – истинноположительными. (Рис. 17, 18)

**Рис. 17.** Пациент Ж., 66 лет. ПСА 5,7 нг/мл, подозрение на РПЖ. Гистологическое заключение: правая доля – 1 столбик аденокарцинома с суммой баллов по Глиссону 4 балла; левая доля - столбики ткани с морфологической картиной железисто-стромальной гиперплазии. А – эластографическое изображение простаты – периферическая часть эластична, плотных зон не определяется; Б, В – отсутствие очаговых изменений в В-режиме и УЗ-ангиографии, участки фиброза с кальцинацией в правой доле ПЖ;

Г – участки сигнала патологической интенсивности в периферической части ПЖ объемом 0,83 куб.см в проекции срединной бороздки и 0,72 куб.см в базальных отделах правой доли;

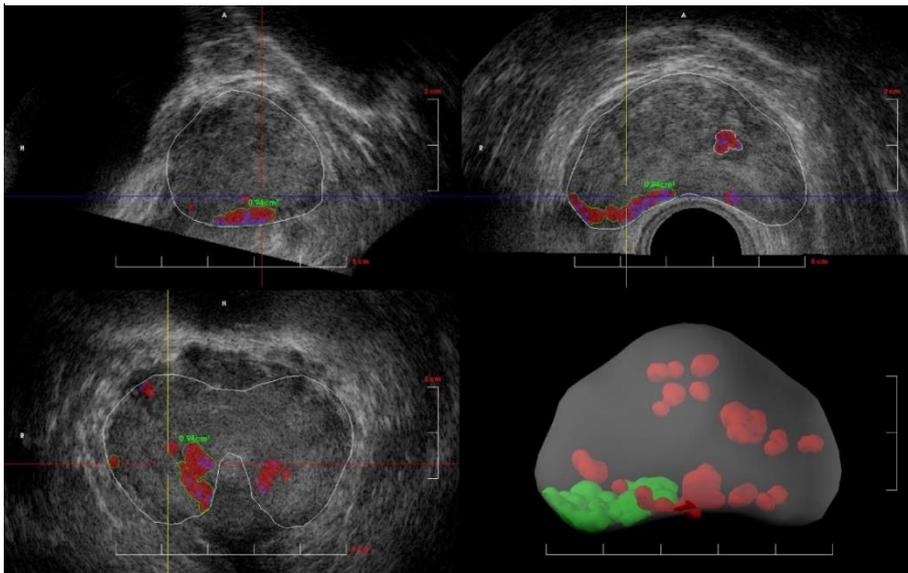
Д – отображение патологического участка на координатной сетке.



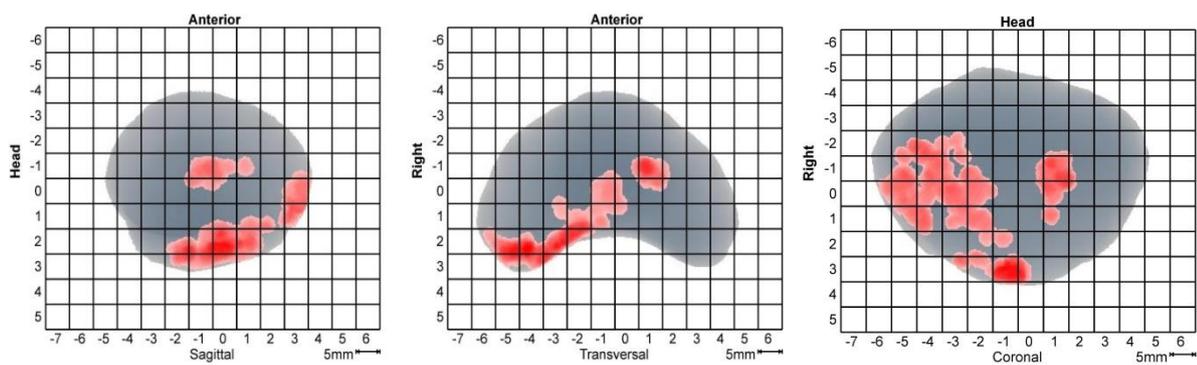
А

Б

В

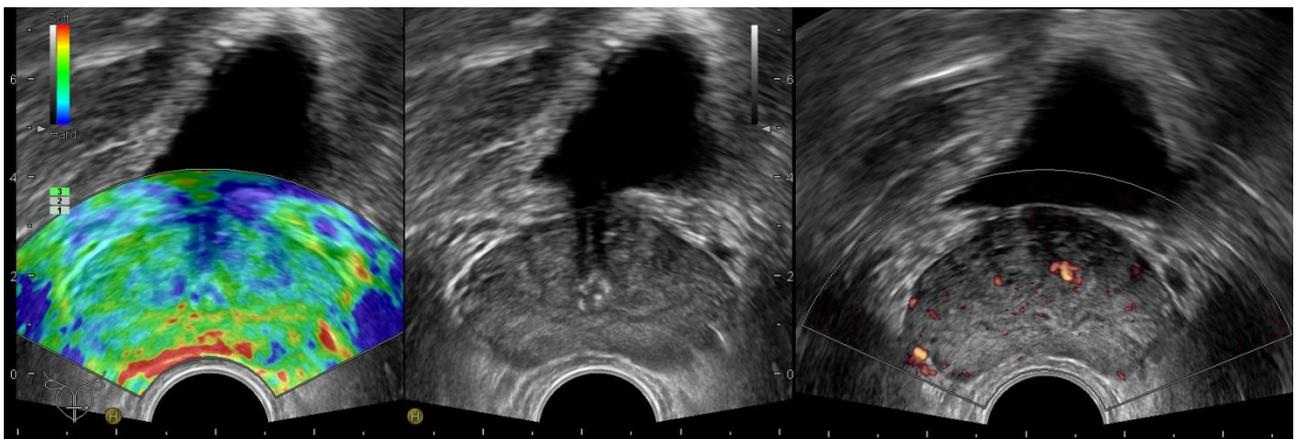


Г



Д

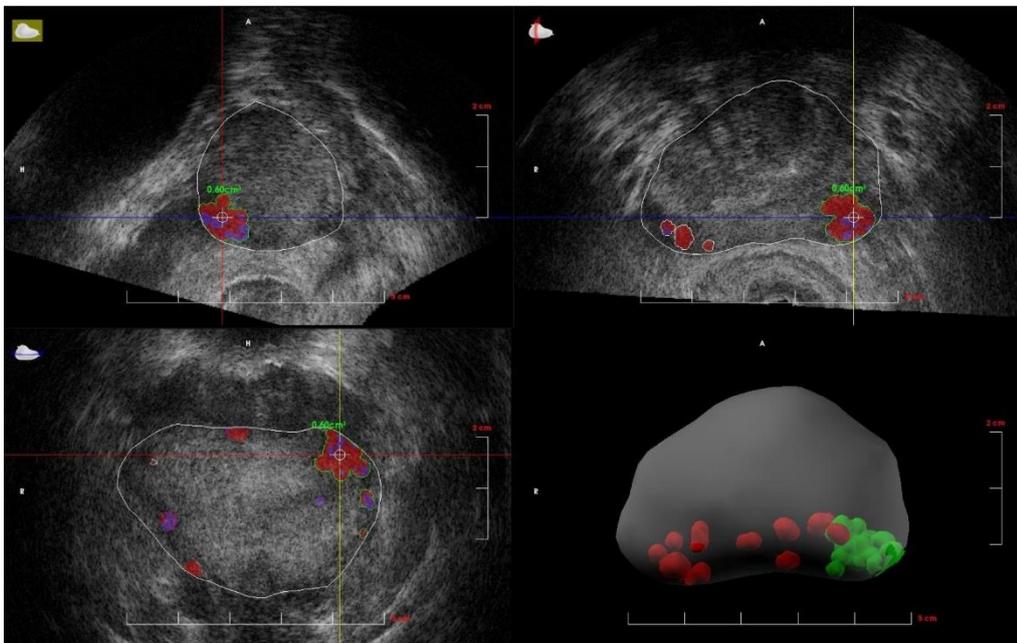
**Рис. 18.** Пациент С., 61 год. ПСА 6,0 нг/мл, подозрение на РПЖ. Гистологическое заключение: в 3 биоптатах левой доли выявлена ацинарная аденокарцинома 7 баллов по Глиссону (4+3) с пери-, интраневральным ростом. А – эластографическое изображение простаты – периферическая часть эластична, плотных зон не определяется; Б, В – отсутствие эхографических изменений в В-режиме и режиме УЗ-ангиографии; Г – участок сигнала патологической интенсивности в периферической части левой доли ближе к основанию ПЖ объемом 0,82 куб.см; Д – отображение патологического участка на координатной сетке.



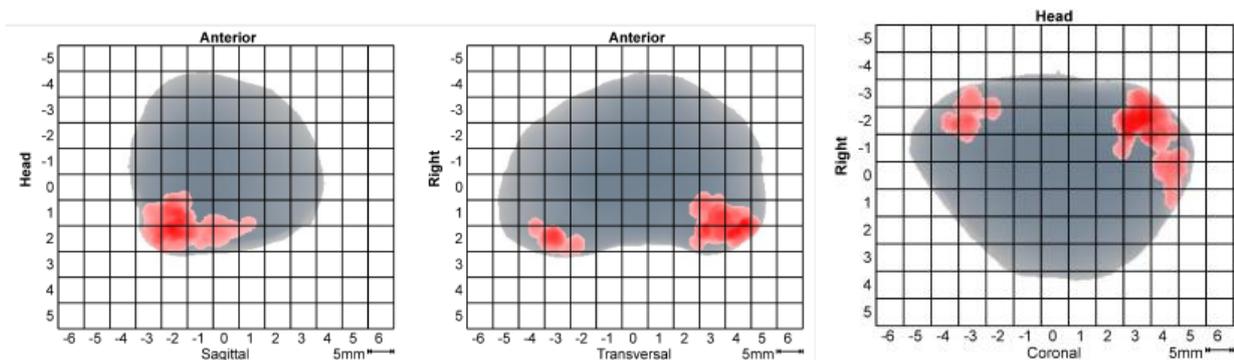
А

Б

В



Г



Д

Перечисленные эхографические изменения ткани предстательной железы, сопутствующие проявлениям хронического простатита, затрудняют интерпретацию соноэластографических изображений, что вероятно, привело к получению столь значительного количества ложноотрицательных результатов у пациентов с хроническим неактивным простатитом.

Таким образом, в результате выполненного сопоставления с гистологическими заключениями у пациентов с простатитами, нами были выявлены некоторые ограничения использования методик гистосканирования и соноэластографии. Так, при наличии активного воспалительного процесса в предстательной железе применение методики гистосканирования в ряде случаев не позволяет достоверно дифференцировать воспалительные и опухолевые изменения, отображая измененные ткани простаты как подозрительные на опухолевый процесс, а наличие неактивного хронического простатита может привести к получению значительного числа ложноотрицательных заключений при выполнении соноэластографии.

#### **Глава 4. Возможности сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии в диагностике РПЖ.**

Исходя из задач настоящего исследования, нами был проведен статистический анализ диагностической информативности методик гистосканирования и соноэластографии, использованных при обследовании 125 пациентов с подозрением на РПЖ.

При выполнении комплексного ультразвукового обследования предстательной железы, включающего в себя исследование в В-режиме, режиме УЗ-ангиографии, соноэластографии и гистосканирования, нами были получены следующие данные. При исследовании в режиме серой шкалы участки измененной эхогенности были выявлены у 70 (56%) пациентов; общее число выявленных патологических зон в серошкальном режиме составило 93. При исследовании в режиме соноэластографии в общей сложности было выявлено 83 участка повышенной плотности, подозрительные на наличие неопластических изменений. По данным гистосканирования участки сигнала патологической интенсивности определялись у 80-ти пациентов; суммарное количество выявленных патологических зон составило 109.

Результаты диагностических заключений при проведении комплексного ультразвукового исследования предстательной железы у 125-ти пациентов, при сопоставлении с гистологическими находками, распределились следующим образом.

Число истинноположительных заключений при применении технологии соноэластографии было 39 из 125, что составило 31,2% от общего числа наблюдений. Истинноотрицательные заключения были получены в 39 из 125 наблюдений (31,2%). У 27 (21,6%) больных были зафиксированы ложноположительные заключения о наличии неопластических изменений ткани простаты. Ложноотрицательные заключения наблюдались у 20 (16%) пациентов. (Диаграмма 4)



**Диаграмма 4.** Соотношение полученных при соноэластографии наблюдений (n=125).

Примечание: ИП – истинно положительный результат; ИО – истинно отрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат.

При сопоставлении и анализа эластографических изображений и типов соноэластограм, полученных в проекции участков РПЖ, подтвержденных гистологическим исследованием, оказалось, что участки опухолевого генеза в нашем исследовании у 33 (84,62%) больных картировались устойчиво плотным типом соноэластограммы, и 6 (15,38%) – смешанно-плотным типом. Все 20 (100%) ложноотрицательных и 39 (100%) истинноотрицательных результатов были ассоциированы с наличием эластичных зон при соноэластографии. Среди полученных нами ложноположительных заключений у 14 (51,85%) пациентов гистологически подтвержденные зоны РПЖ картировались смешанно-плотным типом соноэластограммы, и в 13 (48,15%) случаях – устойчиво плотным типом картирования (Рис). Частота выявления эластографических типов у больных с подозрением на РПЖ представлена в таблице 7.

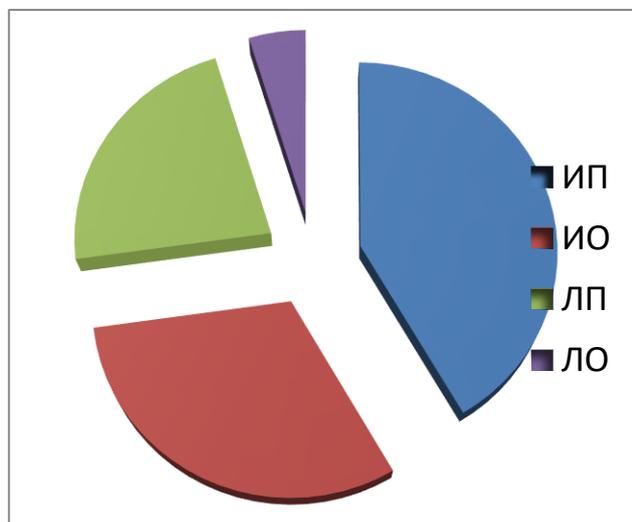
**Таблица 7.** Соотношение типов соноэластографических изображений и полученных статистических наблюдений.

Результат \ Тип эластограммы	ИП	ИО	ЛП	ЛО
эластичный	-	39	-	20
смешанный-плотный	6	-	14	-
плотный	33	-	13	-

Примечание: ИП – истинноположительный результат; ИО – истинноотрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат.

При использовании методики гистосканирования характер изменений ткани предстательной железы был правильно интерпретирован в 52 (41,6%) из 125 наблюдений, составивших истинноположительные заключения. (Рис. 19) Истинноотрицательных заключений при гистосканировании было получено 39 (31,2% от общего числа наблюдений), ложноположительных – 28 (22,4%), ложноотрицательных – 6 (4,8%). (Диаграмма 5)

**Диаграмма 5.** Соотношение полученных при гистосканировании наблюдений (n=125).



Примечание: ИП – истинноположительный результат; ИО – истинноотрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат.

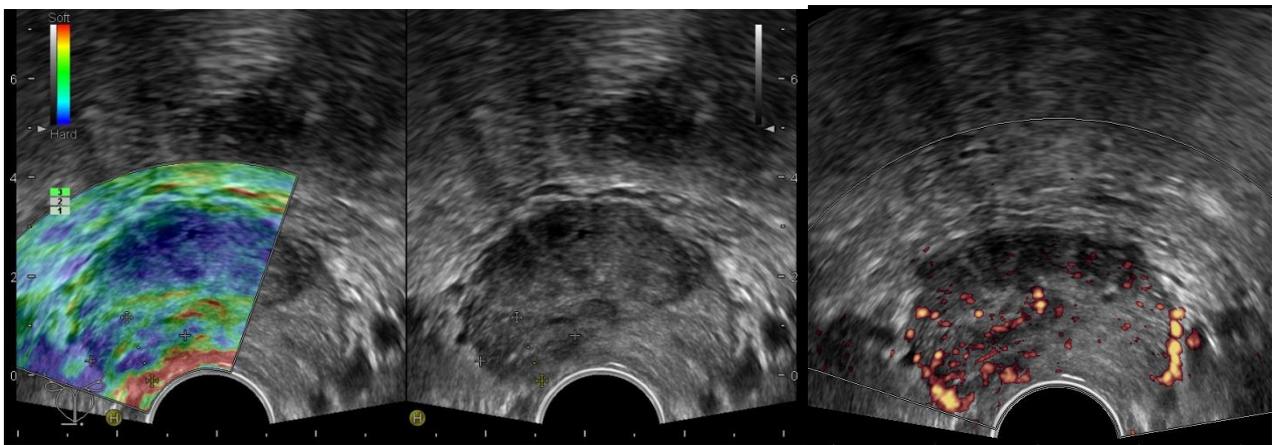
**Рис. 19.** Пациент К., 77 лет. ПСА 11,5нг/мл, подозрение на РПЖ. Гистологическое заключение: в 8 из 13 исследованных биоптатов выявлен инфильтративный рост ацинарной аденокарциномы. Сумма Глисона 7 баллов (4+3).

А – плотный участок в периферическом отделе правой доли ПЖ при соноэластографии;

Б, В – гипоэхогенный участок в периферическом отделе правой доле ПЖ с усиленной васкуляризацией при УЗ-ангиографии;

Г – участок сигнала патологической интенсивности объемом 1,75 куб.см. в правой доле ПЖ с переходом на область медиальной бороздки по данным гистосканирования;

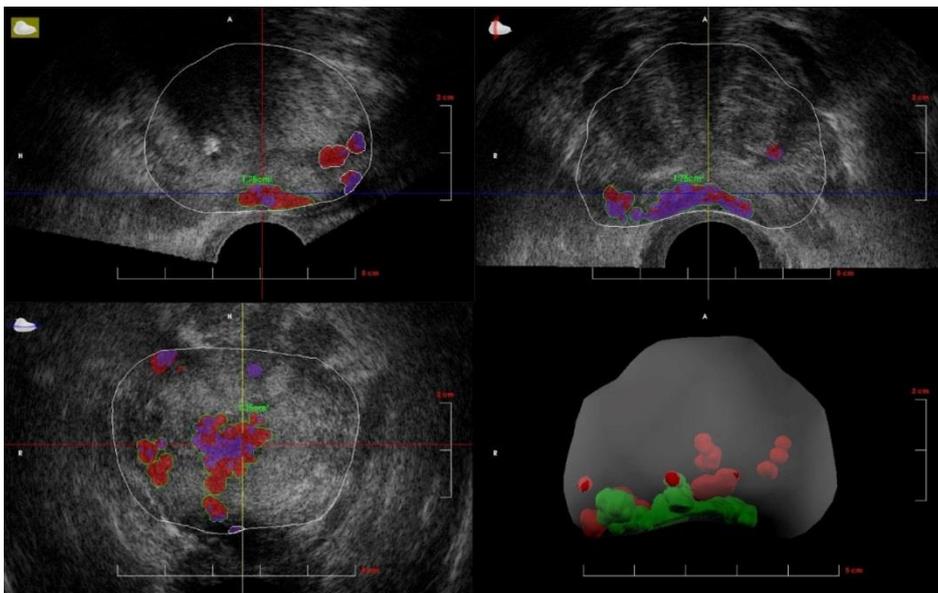
Д – отображение патологического участка на координатной сетке.



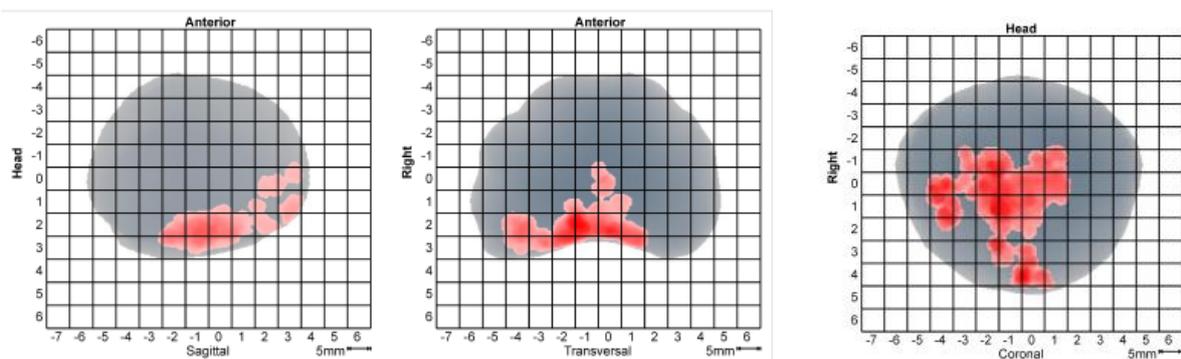
А

Б

В



Г



Д

Исходя из вышеприведенных данных, можно заключить, что при гистосканировании было получено больше истинноположительных результатов, нежели при применении методики соноэластографии. Число истинноотрицательных и ложноположительных наблюдений по данным гистосканирования и соноэластографии было приблизительно равным, и составило 39/39 и 28/27 соответственно. В то же время, при гистосканировании ложноотрицательные наблюдения были зафиксированы всего у 6 больных, тогда как при соноэластографии их число достигло 20.

В результате проведенного статистического анализа нами было установлено, что чувствительность методики гистосканирования достигает 89,65%, и существенно превышает аналогичный показатель соноэластографии (66,1%) при достоверности различий, составляющей  $<0,0001$ . Специфичность обеих методик оказалась практически сопоставимой: для гистосканирования этот показатель составил 58,21%, для соноэластографии – 59,09%. Точность гистосканирования в нашем исследовании достигла 72,8%; точность соноэластографии – 62,4%. Показатели ППТ и ОПТ гистосканирования и соноэластографии составили 65% - 59,09% и 86,66% - 66,1% соответственно. Показатель ОПТ для гистосканирования был достоверно выше аналогичного показателя для методики соноэластографии –  $p=0,0001$ . Различия в показателях специфичности, точности и ППТ для обеих методик оказались недостоверны ( $p=0,89$ ,  $0,079$  и  $0,34$  соответственно). Диагностическая информативность и

эффективность использования методик в диагностике РПЖ приведены в таблице 8.

**Таблица 8.** Показатели информативности методик гистосканирования и соноэластографии в диагностике РПЖ у всех обследованных пациентов (n=125).

П Показатель	Методика	Гистосканирование	Соноэластография	Р
Чувствительность		89,65%	66,1%	<0,0001*
Специфичность		58,21%	59,09%	0,89
Точность		72,8%	62,4%	0,079
ППТ		65,0%	59,09%	0,34
ОПТ		86,66%	66,1%	0,0001*

Примечание: ППТ – положительный предсказательный тест; ОПТ – отрицательный предсказательный тест.

\*различия достоверны

При оценке информативности сочетанного использования обеих методик, учитывая полученные статистические результаты каждой из них, верные диагностические заключения были получены в 105 наблюдениях (из них число истинноположительных заключений составило 54, истинноотрицательных - 51). Ошибочных заключений было 20 (из них ложноположительных 16, ложноотрицательных 4). Включение в диагностический комплекс методики соноэластографии дало возможность избежать получения ошибочного заключения в 14 случаях (в 12 случаях позволив сократить количество ложноположительных и в 2 – ложноотрицательных результатов, полученных

при гистосканировании), значительно повысив специфичность и точность метода. В результате, сочетанное применение обеих методик показало более высокие диагностические результаты, нежели изолированное использование соноэластографии и гистосканирования в диагностике РПЖ: чувствительность достигла 93,1% ( $<0,0001$ ), специфичность 76,1% (0,004), точность 84% (0,0001), ППТ 77,1% (0,002), ОПТ 92,7% ( $<0,0001$ ). (Таблица 9) Таким образом, при изучении сочетанных показателей, таких как специфичность, точность, П П Т и О П Т, перечисленные показатели достоверно точнее ( $p<0,05$ ), чем эти же показатели при оценке одним из методов. Чувствительность и О П Т, достоверно не отличаются от сочетанных показателей.

**Таблица 9.** Показатели информативности сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии у всех обследованных пациентов (n=125).

Показатель	Сочетанное применение соноэластографии и гистосканирования			Р	
	СЭГ+ГС (1)	ГС (2)	СЭГ (3)	1 и 2	1 и 3
Чувствительность	93,1%	89,65%	66,1%	0,33	$<0,0001^*$
Специфичность	76,1%	58,21%	59,03%	0,003*	0,004*
Точность	84%	72,8%	62,4%	0,03*	0,0001*
ППТ	77,1%	65,0%	59,09%	0,035*	0,002*
ОПТ	92,7%	86,66%	61,1%	0,117	$<0,0001^*$

Примечание: ППТ – положительный предсказательный тест; ОПТ – отрицательный предсказательный тест.

\*различия достоверны

С целью определения показаний для проведения комплексного исследования, а также для установления места этого исследования в диагностическом алгоритме при диагностике заболеваний предстательной железы, мы решили провести более прицельный анализ диагностических возможностей обеих методик. Для оценки диагностической ценности сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии в установлении природы выявляемых в серошкальном режиме гипоэхогенных зон, было решено дополнительно сопоставить результаты всех трех выполненных нами ультразвуковых исследований: В-режима, гистосканирования и соноэластографии.

В стандартном В-режиме у 70 (56%) пациентов были выявлены участки измененной эхо-структуры. Таким образом, нами была отдельно проанализирована группа из 70-ти пациентов.

При соноэластографии зоны повышенной плотности, подозрительные в отношении неопластического процесса, определялись у 62 (88,57%) из 70-ти пациентов, имевших очаговые изменения в В-режиме. У 8 (11,42%) больных при эластографии визуализируемые в В-режиме участки измененной эхогенности демонстрировали характеристики нормальной эластичности.

По результатам гистосканирования участки сигнала патологической интенсивности, превышающие референсный предел 0,5 куб.см., визуализировались у 55 из 70 (78,57%) пациентов с эхо-структурными изменениями ткани простаты. У 15 (21,43%) из 70-ти больных участков сигнала патологической интенсивности не определялось.

При сопоставлении данных В-режима с результатами гистологического исследования, наличие РПЖ было подтверждено у 41(58,57%) из 70 пациентов. (Рис. 20) У остальных 29 (41,43%) результаты исследования в В-режиме оказались ложноположительными. (Рис. 21)

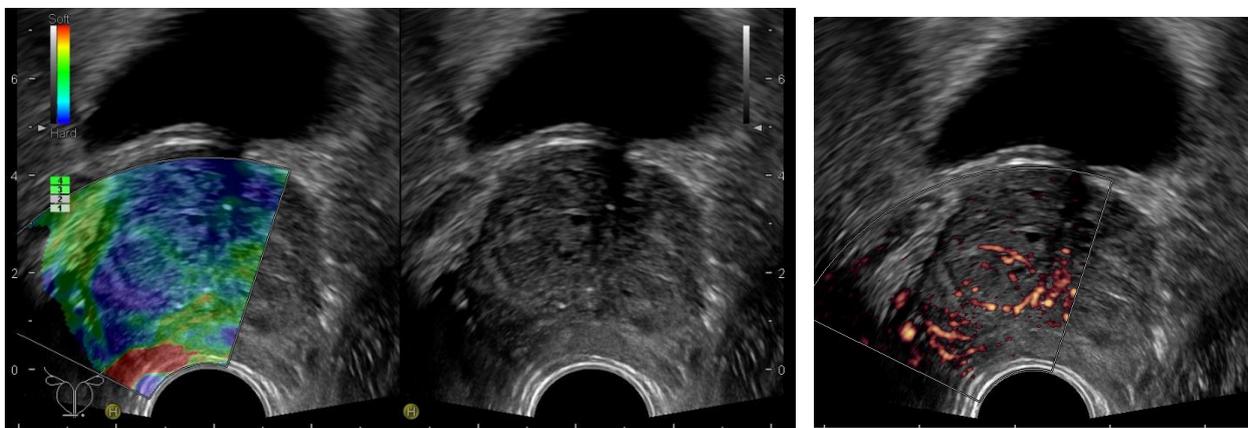
**Рис. 20.** Пациент П., 80 лет. ПСА 9,2 нг/мл, подозрение на РПЖ. Гистологическое заключение: в верхушке предстательной железы, правой и левой долях, инфильтративный рост аденокарциномы. Сумма Глисона 2+4=6 баллов

А – плотный участок в периферическом отделе правой доли ПЖ при соноэластографии;

Б, В – гипоэхогенный гиперваскулярный участок в правой доле ПЖ при исследовании в В-режиме и режиме УЗ-ангиографии;

Г – участки сигнала патологической интенсивности объемами 1,9, 0,86 и 0,84 куб.см. в периферической части обеих долей ПЖ по данным гистосканирования.

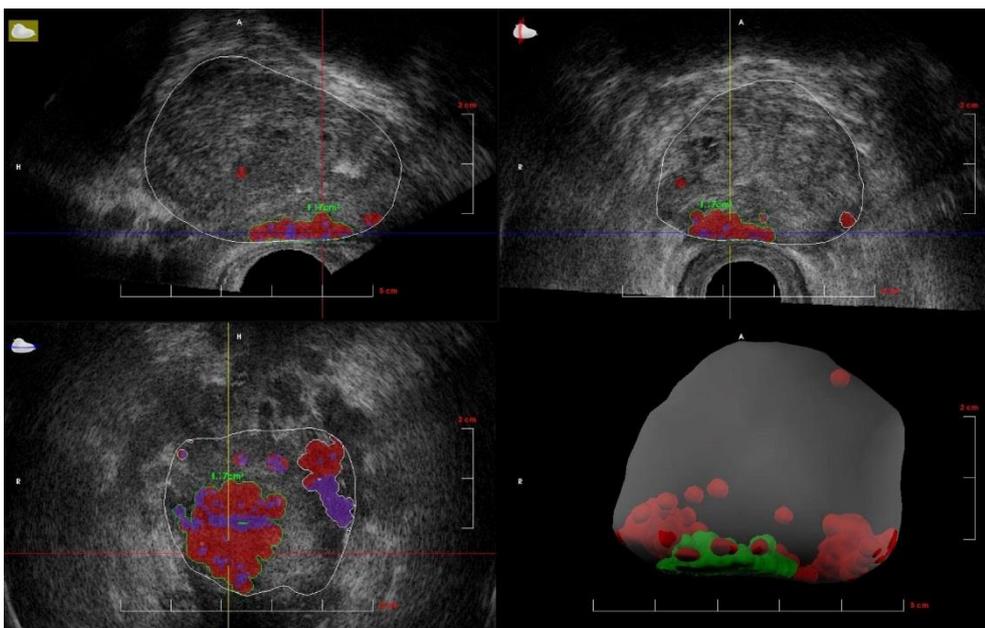
Д – отображение патологического участков на координатной сетке.



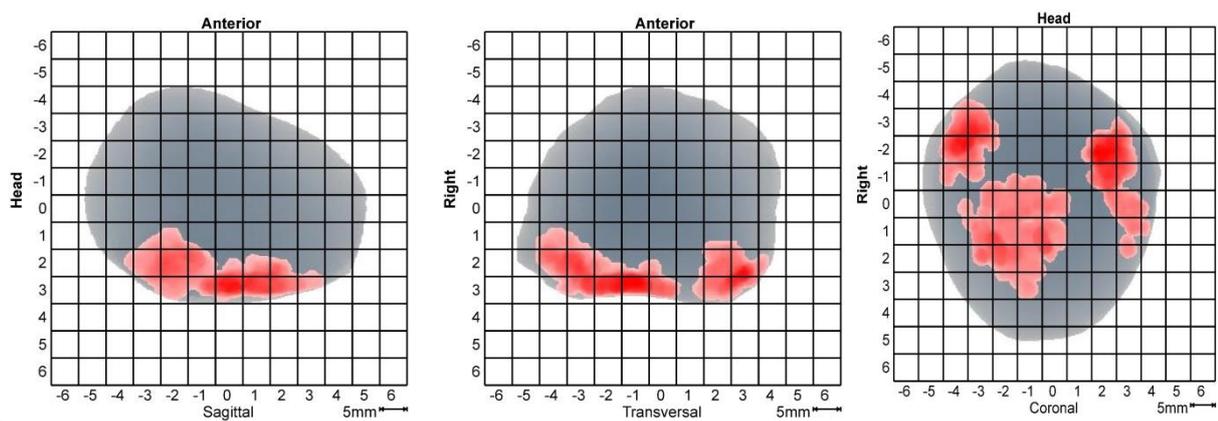
А

Б

В



Г



Д

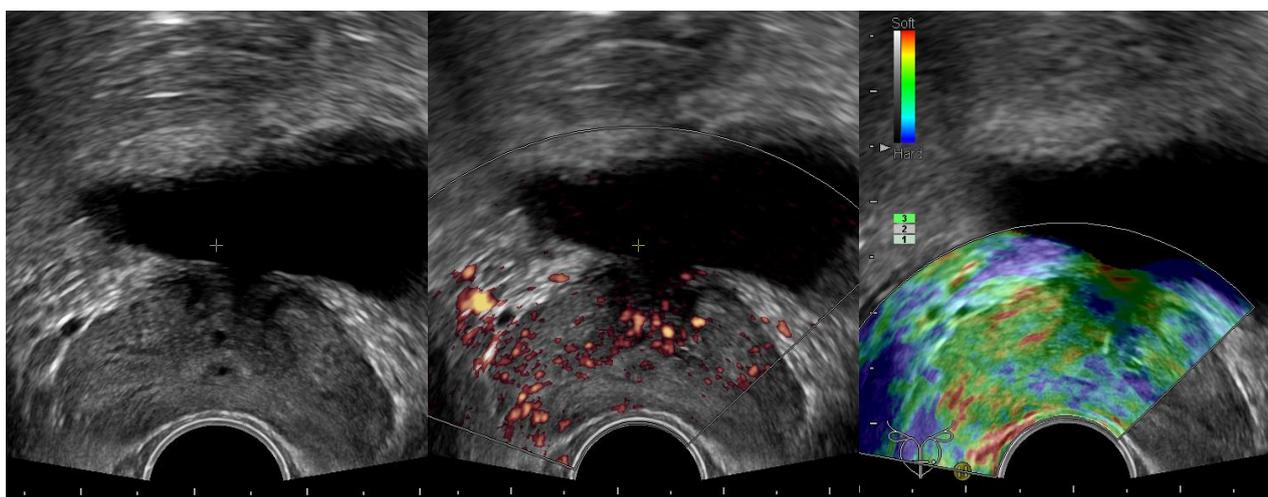
**Рис. 21.** Пациент Г., лет. ПСА 12,3 нг/мл, подозрение на РПЖ. Гистологическое заключение: железисто-стромальная гиперплазия, неактивный хронический простатит.

А, Б – гипоэхогенный участок в правой доле ПЖ в В-режиме с сосудами при УЗ-ангиографии;

В – эластичное окрашивание гипоэхогенного участка в периферическом отделе правой доли ПЖ при соноэластографии;

Г – отсутствие участков сигнала патологической интенсивности по данным гистосканирования;

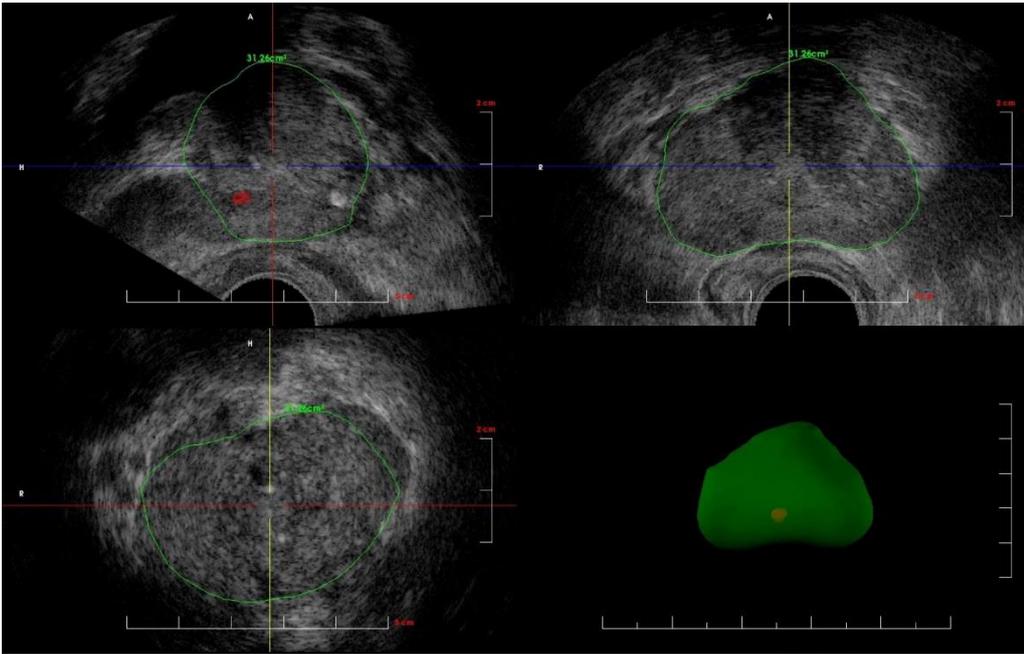
Д – отображение на координатной сетке.



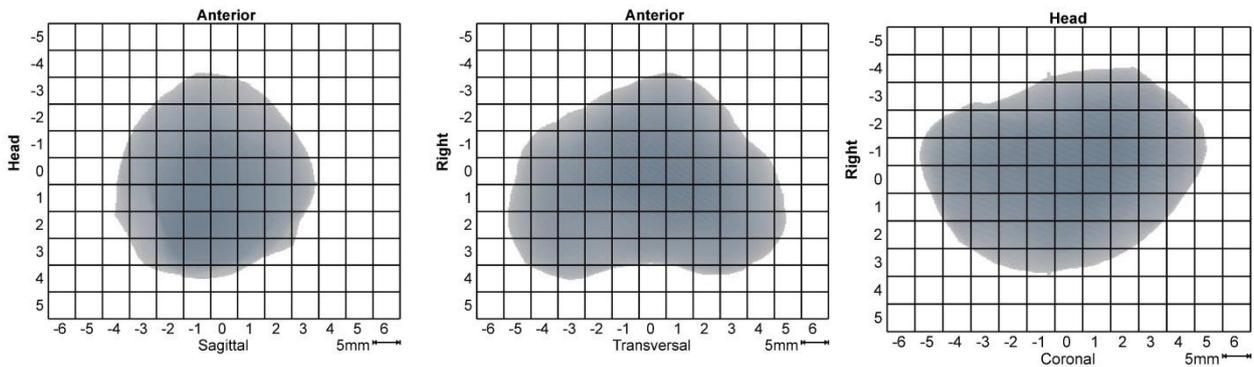
А

Б

В



Г



Д

Истинно положительные результаты при использовании методики соноэластографии наблюдались у 38 (54,28%) из 70 пациентов, ложноположительные – у 24 (34,28%). Истинно отрицательные заключения были зафиксированы у 5 (7,14%) пациентов, тогда как результаты В-режима у этих больных были ложноположительными. Ложноотрицательных заключений при соноэластографии было получено 3 (4,3%); по данным В-режима у этих пациентов заключения были истинно положительными.

Диагностические заключения при гистосканировании распределились следующим образом: число истинноположительных результатов составило 39 (55,71%), истинно отрицательных – 17 (24,29%), ложноположительных – 12

(17,14%), ложноотрицательных – 2 (2,86%). При выявлении истинноположительных результатов по данным гистоканирования, в В-режиме диагностические результаты оказались ложноположительными; ложноотрицательные – истинно положительными. (Таблица 10)

**Таблица 10.** Соотношение диагностических результатов, полученных по результатам выполнения методик В-режима, соноэластографии и гистоканирования у пациентов с очаговыми изменениями в серой шкале.

Методика	ИП	ИО	ЛП	ЛО
В-режим	41	-	29	-
Соноэластография	38	5	24	3
Гистоканирование	39	12	17	2

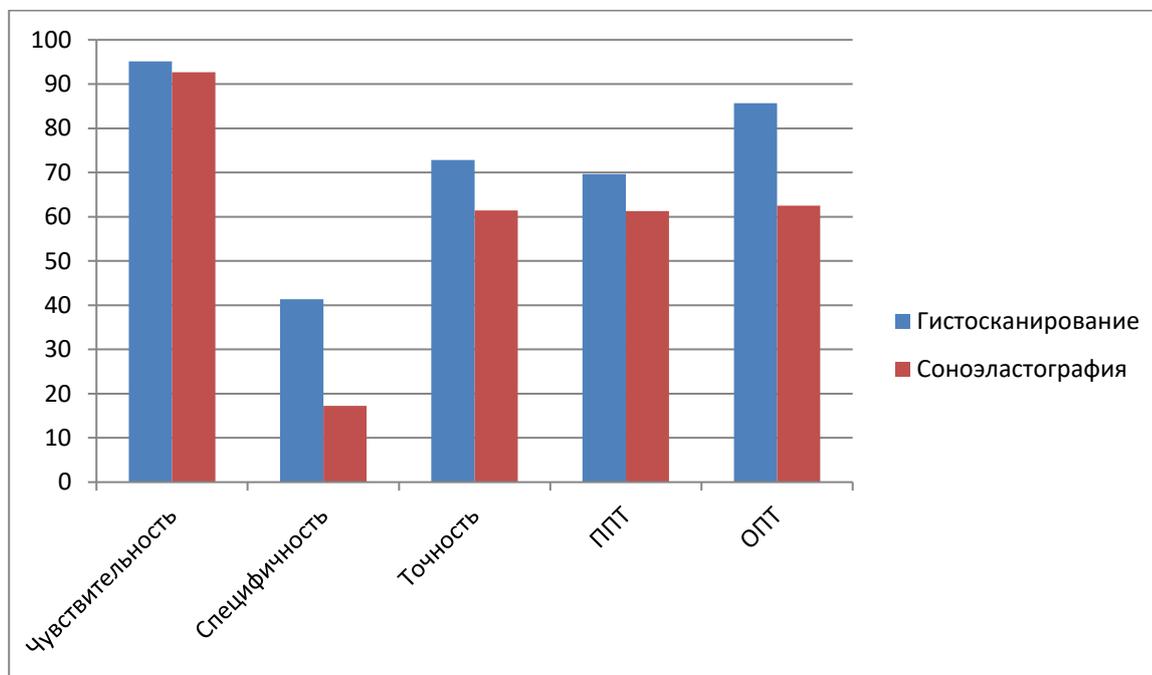
Примечание: ИП – истинноположительный результат; ИО – истинноотрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат.

В результате статистического анализа, чувствительность соноэластографии и гистоканирования в дифференциальной диагностике гипоехогенных участков составила 92,68% и 95,12%, специфичность – 17,24% и 41,38%, точность – 61,43% и 72,86%, ППТ – 61,29% и 69,64%, ОПТ – 62,5% и 85,71% соответственно. (Диаграмма 6)

Было установлено, что применение методики соноэластографии при анализе представленной группы пациентов с эхографическими изменениями в серой шкале, дало возможность в 43 (61,43%) случаях правильно интерпретировать природу гипоехогенного участка, тогда как в В-режиме верное заключение было получено у 41 (58,57%) больного. Наряду с этим, применение соноэластографии позволило снизить количество ложноположительных результатов, полученных в В-режиме на 5 (7,14%), и полученных при гистоканировании – на 5 (7,14%). У 3 (4,28%) больных результаты соноэластографии оказались ошибочными. Однако применение

соноэластографии позволило правильно выявить наличие РПЖ во всех (2 (1,43%)) ложноотрицательных случаях, полученных при гистосканировании.

**Диаграмма 6.** Информативность методик соноэластографии и гистосканирования в дифференциальной диагностике гипоэхогенных зон.



Применение методики гистосканирования продемонстрировало наиболее высокую диагностическую информативность в дифференциальной диагностике гипоэхогенных зон. Так, исходя из проведенного статистического анализа, характер эхо - структурных изменений по данным гистосканирования был правильно расценен у 56 (80%) больных, что составило на 13 (18,57%) пациентов больше чем при использовании методики соноэластографии и на 15 (21,43%) случаев больше, чем при исследовании в В-режиме. Важно отметить, что использование гистосканирования сократило количество ложноположительных результатов, полученных при исследовании в В-режиме, на 12 (17,14%), и полученных при соноэластографии – на 10 (14,28%), выявив у данных пациентов отсутствие патологических изменений в структуре ткани предстательной железы. Помимо этого, во всех 3 ложноотрицательных случаях,

выявленных при соноэластографии, по данным гистосканирования и В-режима определялись подозрительные в отношении неопластического процесса участки.

На основании данных, полученных в настоящем исследовании, нами были определены основные показания для проведения комплексного ультразвукового исследования с применением соноэластографии и гистосканирования:

- обследование пациентов с сомнительными значениями общего ПСА, в особенности при его значениях, лежащих в пределах т.н. «серой зоны»
- исследование пациентов с неоднократными биопсиями в анамнезе с целью более точной локализации патологических изменений, в особенности у пациентов с ДГПЖ;
- выполнение двухфазной методики у пациентов с сомнительными результатами В-режима и других методик визуализации;
- проведение дифференциальной диагностики доброкачественных (в т.ч. воспалительных) и злокачественных изменений ПЖ.

## Заключение

Учитывая важность проблемы раннего выявления и лечения заболеваний предстательной железы, а также сложность дифференциальной диагностики различных ее изменений, изучение возможностей сочетанного применения различных методик визуализации при исследовании простаты на сегодняшний день является актуальной научно-практической задачей. Диагностические возможности и перспективы сочетанного применения ультразвуковых технологий соноэластографии и гистосканирования в диагностике заболеваний простаты как в мировой, так и в отечественной литературе, практически не изучены.

Соноэластография дает качественно новую информацию о ткани предстательной железы, позволяя дифференцировать различные по плотности участки на основании различий в характере сдвиговых волн. Метод позволяет также оценить степень распространенности опухолевого процесса, получить информацию о степени инвазии за пределы капсулы. В основе методики гистосканирования лежит компьютерный анализ отраженных нативных УЗ-сигналов от ткани всего объема простаты, что позволяет определить присутствие в железе опухолевых клеток.

Информация при гистосканировании основывается на различиях в профиле отраженного от клетки сигнала. Применение этой методики позволяет получить точную информацию об объеме железы, более точно установить локализацию опухолевого процесса. При этом наличие или отсутствие опухолевого процесса может быть установлено в пределах небольшого дискретного объема, составляющего 0,5 куб.см, позволяя точно оценить объем опухолевых очагов, их пространственную ориентацию на трехмерной модели предстательной железы и более точное расположение опухоли в железе.

Мы решили соединить диагностические возможности этих двух разных ультразвуковых технологий для диагностики заболеваний простаты и

попытаться использовать преимущества каждой из них для постановки правильного диагноза.

Целью данной работы явилось определение диагностических возможностей и оценка точности использования комплексной методики с применением соноэластографии и гистосканирования в диагностике заболеваний предстательной железы. Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи: разработать методику комплексного ультразвукового исследования с использованием методик соноэластографии и гистосканирования; дать сравнительную оценку диагностической информативности соноэластографии и гистосканирования в диагностике заболеваний предстательной железы; определить диагностическую ценность сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии в установлении природы выявляемых в серошкальном режиме гипоехогенных зон; уточнить показания для проведения комплексного исследования соноэластографии и гистосканирования.

Настоящая работа основана на проспективном анализе результатов комплексного трансректального ультразвукового исследования с применением методик В-режима, соноэластографии и гистосканирования 125 пациентов, направленных в урологические отделения для выполнения биопсии простаты.

При формировании клинического материала, с целью получения наиболее однородных данных, нами были исключены из исследования те пациенты, которые:

- проходили лечение по поводу РПЖ (как на момент настоящего исследования, так и в анамнезе);
- имели уровень ПСА, превышающий порог 50,0 нг/мл;
- имели клиническую картину инфравезикальной обструкции, острого простатита.

Средний возраст обследованных пациентов составлял  $67,41 \pm 7,19$  (медиана 66) лет и колебался в пределах от 49 до 90 лет. Средний уровень общего ПСА крови обследованных больных составил  $9,52 \pm 4,48$  (медиана 7,2) нг/мл (от 3,69 до 32,0 нг/мл).

Ультразвуковое исследование было комплексным, и включало в себя 2 фазы. Всем 125 пациентам было выполнено двухфазное ультразвуковое исследование, включавшее себя гистосканирование предстательной железы и комплексное ультразвуковое исследование в В-режиме с применением методик УЗ-ангиографии и соноэластографии. Первая фаза включала в себя гистосканирование предстательной железы, вторая – соноэластографию.

Первоначально всем больным проводились гистосканирование, соблюдая оптимальные условия проведения трехмерных сканирований. Непосредственно перед самим исследованием пациента просили максимально опорожнить мочевой пузырь, а во время исследования не производить какие - либо движения, делать глубокие вдохи и разговаривать. Во время исследования оказания избегали компрессионного воздействия на ткань железы. При небольшом объеме предстательной железы датчик располагали по средней линии железы, получая изображение всей ткани простаты за одно сканирование. Если объем ткани предстательной железы был больше ( $> 40-50$  куб.см.), для получения целостного изображения и полного покрытия области сканирования, одно сканирование выполняли ближе к области верхушки железы, а в следующее охватывая ее основание. Наличие неопластического процесса устанавливали по наличию измененного сигнала в пределах дискретного объема, составляющего 0,5 куб.см., оценивая объемы очагов патологической интенсивности, их пространственную ориентацию на трехмерной модели железы.

Сразу после этого выполнялось стандартное УЗИ предстательной железы в В-режиме с использованием методик ультразвуковой ангиографии, а также компрессионная соноэластография на другом ультразвуковом аппарате.

Эластограммы получали путем оказания небольшой компрессии и декомпрессии предстательной железы трансректальным датчиком. Адекватность оказания компрессии оценивали визуально, ориентируясь на показатели шкалы компрессии в режиме реального времени. Для визуализации распределения эластичности тканей нами использовались качественные показатели. При оценке плотности ткани простаты мы придерживались следующих параметров и этапов сканирования: сначала в окно опроса включали весь объем предстательной железы, получая также отображение собственной капсулы, стенки прямой кишки и стенки мочевого пузыря, прилегающей к передней части простаты, а также тканей, окружающих железу с прилежащей парапростатической клетчаткой. Сканирование производили полипозиционно: как в поперечной, так и сагиттальной плоскостях. Далее окно опроса устанавливалось в проекции центральной зоны простаты, не захватывая ее периферические отделы. Следующим этапом следовало выполнение цветового картирования периферических отделов простаты. При выявлении очаговых изменений в центральной либо периферической части проводили прицельное изучение эластичности: окно опроса сужали таким образом, чтобы оно включало выявленный измененный участок и на 1/3 захватывало окружающие референсные ткани. После этого полученные эластографические изображения оптимизировали в режиме реального времени согласно рекомендуемым разработчиками технологии параметрам. При оценке эластичности тканей в нашем исследовании мы ориентировались на классификацию типов соноэластограмм.

Выполнение предложенной комплексной методики не требовало значительных временных затрат; в целом исследование занимало порядка 10-15 минут.

Для определения диагностической ценности методик соноэластографии и гистосканирования у пациентов с ДГПЖ нами были отобраны и исследованы две группы больных.

В первую группу было включено 60 (48% от общего числа обследованных) мужчин с объемом простаты менее 60,0 куб.см. Вторую группу исследуемых составили 65 (52% от общего числа обследованных) мужчин с объемом простаты более 60,0 куб.см.

Подобное разделение на группы было продиктовано нашим интересом сравнить и сопоставить показатели информативности методик соноэластографии и гистосканирования у пациентов с различными объемами предстательной железы, а также оценить информативность комплексной методики у пациентов с ДГПЖ.

Всем 125 пациентам, включенным в настоящее исследование, выполнялись трансректальные мультифокальные биопсии предстательной железы под УЗ-навигацией. Верификационным методом в нашем исследовании являлись данные гистологического исследования после проведения биопсии. Диагностическая точность гистологического исследования была принята за 100%.

При исследовании пациентов первой группы, с объемом простаты менее 60,0 куб.см., число истинноположительных результатов при гистосканировании составило 31, истинноотрицательных – 18, ложноположительных – 9, а ложноотрицательных – 2. При соноэластографии 22 наблюдения составили истинноположительные заключения, 15 – истинноотрицательные, 11 – ложноположительные, 12 – ложноотрицательные. В результате, чувствительность метода соноэластографии составила 64,7%, специфичность 57,69%, точность 61,66%, прогностичность положительного результата 66,66%, прогностичность отрицательного результата 55,55%. Чувствительность метода гистосканирования оценивалась в 93,9%, специфичность – 66,6%, точность – 81,66%, прогностичность положительного результата – 77,5%, прогностичность отрицательного результата – 90,0%.

При обследовании пациентов второй группы, у которых объем предстательной железы превышал 60,0 куб.см., по данным гистосканирования было получено 21 истинноположительных, 21 истинноотрицательных, 19 ложноположительных и 4 ложноотрицательных заключений. По данным соноэластографии было установлено 17 истинноположительных, 24 истинноотрицательных, 16 ложноположительных и 8 ложноотрицательных заключений.

Чувствительность соноэластографии при обследовании пациентов второй группы, с объемом простаты, составлявшем более 60,0 куб.см, оказалась 68,0%, специфичность 60,0%, точность 63,07%, положительный прогностический тест 51,51% и отрицательный прогностический тест 75,0%. Гистосканирование при обследовании пациентов данной группы показало более высокую информативность: чувствительность составила 84,0%, специфичность 52,5%, точность 64,6%, положительный прогностический тест 52,5%, отрицательный прогностический тест – 84,0%.

Исходя из проведенного статистического анализа, чувствительность, точность и ОПТ методики гистосканирования при обследовании пациентов с объемом ПЖ менее 60,0 куб.см достоверно превышают аналогичные диагностические показатели соноэластографии: 93,9% - 64,7%, 81,66% - 61,66% и 90,0 – 55,5% соответственно ( $p < 0,05$ ). У пациентов с объемом простаты более 60,0 куб.см. показатели чувствительности ( $p < 0,05$ ), точности, ППТ и ОПТ ( $p > 0,05$ ) гистосканирования также оказались выше, чем соноэластографии. Полученные данные позволяют предположить, что использование методики гистосканирования предпочтительнее при обследовании пациентов с наличием ДГПЖ, в особенности при большом объеме аденоматозной ткани.

Важно отметить, что у 12 из 125 (9,6%) пациентов на фоне железисто - стромальной гиперплазии отмечалось присутствие активного хронического простатита. У 8 из 12 больных по данным гистосканирования нами были получены ложноположительные результаты, тогда как при соноэластографии

зон повышенной плотности, подозрительных в отношении неопластического процесса, выявлено не было, что соответствовало истинно отрицательным заключениям. Клинико-лабораторные данные у этих пациентов соответствовали картине обострения хронического простатита различной степени выраженности. Полученные данные позволяют предположить, что в ряде случаев, при выявлении массивных участков сигнала патологической интенсивности при гистосканировании, выполняющих всю периферическую зону простаты, и клинических данных за наличие обострения простатита, результаты соноэластографии могут иметь основополагающее значение в выборе дальнейшей диагностической и лечебной тактике ведения пациентов, в то время как применение методики гистосканирования не позволяет достоверно дифференцировать воспалительные и опухолевые изменения. В таких случаях, при наличии зон воспалительных изменений и при сохранении высоких уровней ПСА, мы рекомендовали отложить проведение биопсии и повторить исследование после курса соответствующего противовоспалительного лечения, а затем решать вопрос о необходимости ее выполнения.

Статистический анализ диагностической информативности методик гистосканирования и соноэластографии, использованных при обследовании 125 пациентов с подозрением на РПЖ, показал следующие результаты. По данным соноэластографии участки опухолевого генеза у 33 (84,62%) больных картировались устойчиво плотным типом соноэластограммы, и 6 (15,38%) – смешанно-плотным типом. Все 20 (100%) ложноотрицательных и 39 (100%) истинноотрицательных результатов были ассоциированы с наличием эластичных зон при соноэластографии. Среди полученных нами ложноположительных заключений у 14 (51,85%) пациентов гистологически подтвержденные зоны РПЖ картировались смешанно-плотным типом соноэластограммы, и в 13 (48,15%) случаях – устойчиво плотным типом картирования.

При использовании методики гистосканирования характер изменений ткани предстательной железы был правильно интерпретирован в 52 (41,6%) из 125 наблюдений, составивших истинноположительные заключения. При этом на трехмерной модели предстательной железы отображались участки сигнала патологической интенсивности, превышавшие по своему объему референсное значение 0,5 куб.см. Истинноотрицательных заключений при гистосканировании было получено 39 (31,2% от общего числа наблюдений), ложноположительных – 28 (22,4%), ложноотрицательных – 6 (4,8%).

Число истинноотрицательных и ложноположительных наблюдений по данным гистосканирования и соноэластографии было приблизительно равным, и составило 39/39 и 28/27 соответственно. В то же время, при гистосканировании ложноотрицательные наблюдения были зафиксированы всего у 6 больных, тогда как при соноэластографии их число достигло 20.

В результате проведенного статистического анализа нами было установлено, что чувствительность методики гистосканирования в диагностике РПЖ достигает 89,65%, и существенно превышает аналогичный показатель соноэластографии (66,1%) ( $p < 0,05$ ). Специфичность и точность методик соноэластографии и гистосканирования в нашем исследовании оказались невысоки. Специфичность обеих методик была практически сопоставимой: для гистосканирования этот показатель составил 58,21%, для соноэластографии – 59,09%. Точность гистосканирования в нашем исследовании достигла 72,8%; точность соноэластографии – 62,4%. Показатели ППТ и ОПТ гистосканирования и соноэластографии составили 65% - 59,09% и 86,66% - 66,1% соответственно.

Сочетанное использование обеих методик показало более высокие диагностические результаты, нежели их изолированное использование в диагностике РПЖ: чувствительность достигла 93,1%, специфичность 76,1%, точность 84%, ППТ 77,1%, ОПТ 92,7%. Включение в диагностический

комплекс методики соноэластографии позволило значительно повысить специфичность и точность метода ( $p < 0,05$ ).

С целью оценки диагностической ценности сочетанного применения методик гистосканирования и соноэластографии в установлении природы выявляемых в серошкальном режиме гипоехогенных зон, нами была дополнительно проанализирована группа из 70-ти специально отобранных пациентов, у которых по данным В-режима определялись участки измененной эхогенности. При сопоставлении данных В-режима с результатами гистологического исследования, наличие РПЖ было подтверждено у 41 (58,57%) из 70 пациентов. У остальных 29 (41,43%) результаты исследования в В-режиме оказались ложноположительными. В результате статистического анализа, чувствительность соноэластографии и гистосканирования в дифференциальной диагностике гипоехогенных участков составила 92,68% и 95,12%, специфичность – 17,24% и 41,38%, точность – 61,43% и 72,86%, ППТ – 61,29% и 69,64%, ОПТ – 62,5% и 85,71% соответственно.

Обе использованные нами методики, соноэластография и гистосканирование, оказались высокочувствительными в дифференциации гипоехогенных зон, продемонстрировав показатели 92,68% и 95,12%. Специфичность обеих методик оказалась низкой. Так, специфичность гистосканирования не представляла диагностической ценности, хотя и превышала аналогичный показатель соноэластографии на 24,14%, составляя 41,38%. Точность методики гистосканирования также превышала аналогичный показатель соноэластографии на 11,25%. Показатели ППТ обеих методик оказались практически равны; ОПТ при применении гистосканирования был выше, чем при соноэластографии на 23,21%, составляя 85,71%. Применение методики гистосканирования продемонстрировало наиболее высокую диагностическую информативность в дифференциальной диагностике гипоехогенных зон. Так, исходя из проведенного статистического анализа, характер эхо - структурных изменений по данным гистосканирования был

правильно расценен у 56 (80%) больных, что составило на 13 (18,57%) пациентов больше чем при использовании методики соноэластографии и на 15 (21,43%) случаев больше, чем при исследовании в В-режиме.

Таким образом, по результатам исследования, можно прийти к заключению, что обе методики являются высокочувствительными в дифференциальной диагностике гипоэхогенных зон, выявляемых в В-режиме. Наряду с этим можно констатировать, что сочетанное применение соноэластографии и гистосканирования позволяет снизить количество ложноположительных и ложноотрицательных заключений при обследовании пациентов с очаговыми изменениями ткани простаты.

На основании данных, полученных в настоящем исследовании, нами были определены основные показания для проведения комплексного ультразвукового исследования с применением соноэластографии и гистосканирования:

- обследование пациентов с сомнительными значениями общего ПСА, в особенности при его значениях, лежащих в пределах т.н. «серой зоны»
- исследование пациентов с неоднократными биопсиями в анамнезе с целью более точной локализации патологических изменений, в особенности у пациентов с ДГПЖ;
- выполнение комплексной методики у пациентов с сомнительными результатами В-режима и других методик визуализации;
- проведение дифференциальной диагностики доброкачественных (в т.ч. воспалительных) и злокачественных изменений ПЖ.

Несомненным преимуществом обеих технологий является то, что они не несут на себе лучевой нагрузки, их выполнение не требует больших временных затрат, достаточно комфортны для пациента.

Выявленные ограничения и преимущества использования обеих методик подтвердили целесообразность их сочетанного применения для получения наиболее полной информации об исследуемом органе и являются взаимодополняющими, позволяя свести возникновение диагностических ошибок к минимуму.

Сочетанное использование технологий гистосканирования и соноэластографии в диагностике рака простаты позволяет повысить информативность при выполнении стандартного серошкального УЗИ, более точно дифференцировать подозрительные на рак участки, а также предоставляет важную диагностическую информацию о точной локализации опухолевого процесса, особенно зон, сложных для прицельной биопсии.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика комплексного ультразвукового исследования с использованием методик соноэластографии и гистосканирования позволяет провести комплексную оценку изменений ткани предстательной железы, не требует больших временных затрат.
2. Информативность гистосканирования в диагностике заболеваний предстательной железы достоверно ( $p < 0,05$ ) выше соноэластографии: чувствительность гистосканирования составляет 89,65%, точность 72,8%, предсказуемость положительного теста 65,0%, предсказуемость отрицательного теста 86,66%. Включение соноэластографии в диагностический комплекс позволяет повысить чувствительность метода до 93,1%, специфичность до 76,1%, точность до 84%, предсказуемость положительного теста до 77,1%, предсказуемость отрицательного теста до 92,7%.
3. Сочетанное применение соноэластографии и гистосканирования позволяет снизить количество ложноположительных и ложноотрицательных заключений при обследовании пациентов с очаговыми изменениями ткани простаты. Обе методики являются высокочувствительными (92,68% и 95,12%) в дифференциальной диагностике гипоэхогенных зон, выявляемых в В-режиме, однако низко специфичными.
4. Проведение предложенного комплексного ультразвукового исследования показано пациентам с подозрением на РПЖ с целью определения и уточнения локализации опухолевых изменений.

## Практические рекомендации

1. Комплексное ультразвуковое исследование, включающее в себя соноэластографию и гистосканирование, целесообразно проводить у пациентов с подозрением на РПЖ (в особенности перед выполнением повторных биопсий у пациентов с повышенным уровнем ПСА и сомнительных результатах ПРИ) и дифференциальной диагностики гипоэхогенных зон неясной природы, выявляемых в В-режиме,
2. Исследование следует начинать с режима серой шкалы для оценки эхографических изменений и дальнейшей правильной интерпретации трехмерных изображений при гистосканировании. При выявлении участков сигнала патологической интенсивности при гистосканировании, рекомендуется использовать режим соноэластографии, позволяющий оценить плотностные характеристики подозрительных на опухоль зон. При отсутствии таковых изменений, производить стандартную оценку плотности ткани центральной и периферической части простаты в режиме СЭГ.
3. Полученные ультразвуковые данные (В-режима, соноэластографии и гистосканирования) необходимо оценивать комплексно. Выполнение предложенного комплексного исследования не требует значительных временных затрат и может быть включено в стандартный алгоритм ультразвукового исследования пациентов с подозрением на РПЖ.

## Список литературы

1. Азизов А.П., Газимагомедов Г.А., Магомедова Л.Т. и соавт. Тактика ведения пациентов с повышенным уровнем ПСА. // Сборник тезисов 10-го юбилейного конгресса профессиональной ассоциации андрологов России. - 2015. - стр. 49
2. Бухаркин Б.В., Подрегульский К.Э. Рак предстательной железы. // Клин. Онкология. - 1999. - Т.1. - №1. - С. 10-13
3. Гажонова В.Е., Назаренко Г.И., Хитрова А.Н. и соавт. Доплерографическая семиотика заболеваний предстательной железы: дифференциальная диагностика и возможности прогнозирования биологической активности опухолей. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. - 2. - С. 12-21
4. Гажонова В.Е. Новые ультразвуковые технологии в диагностике и мониторинге лечения рака предстательной железы. // Дисс. Докт. Мед. наук. – М. – 2002
5. Гажонова В.Е., Платицын И.В., Кислякова М.В. Комплексная магнитно-резонансная и ультразвуковая диагностика рака предстательной железы. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2004. - №1. - С. 15-19.
6. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и соавт. Опыт применения аппарата Histoscanning в ранней диагностике рака предстательной железы. // Медицинский алфавит. Радиология. - 2011. - №2. - С. 40-41.
7. Зубарев А.В., Фёдорова А.А. Гистосканирование – новый взгляд на диагностику рака предстательной железы. // Поликлиника. -2014. - № 3. - С. 40-41.
8. Зубарев А.В., Гажонова В.Е. Диагностический ультразвук. Уронефрология. – М. - 2002. - С. 142-152
9. Зубарев А.В., Алферов С.М., Фёдорова А.А. Сочетанное использование технологии гистосканирования и соноэластографии в диагностике рака предстательной железы. // Медицинская Визуализация. – 2012. - №4.- С. 63-72

10. Зубарев А.В., Фёдорова А.А., Емельянова Е.Ю. и соавт. Первый опыт применения технологии гистосканирования в комплексе с соноэластографией в диагностике рака предстательной железы. // Вестн. Рос. ассоц. радиологов 2011. - 4. - С. 46
11. Катибов М.И., Войтко Д.А. Селективный скрининг как новый подход к повышению эффективности диагностики и лечения рака предстательной железы. // Сборник тезисов 10-го юбилейного конгресса профессиональной ассоциации андрологов России. - 2015. - С. 55
12. Кислякова М.В. Ультразвуковая ангиография в диагностике рака предстательной железы: дис. канд. мед. наук: 14.01.13 / Кислякова Марина Владимировна. - М. - 2001. - С. 76-92.
13. Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. // Экспериментальная и клиническая урология. - 2011. - С. 2-3
14. Лопаткин Н.А. Урология: Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-медиа. - 2009
15. Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П., Карякин О.Б. Лучевая терапия рака предстательной железы. // М.: ООО «МК». - 2010. - С. 10-11
16. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н. Ультразвуковая диагностика предстательной железы в современной урологической практике. // Москва. - Видар - М. - 2012. - С. 70
17. Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности. // REJR.- 2012.- Том 2.- №1.-С. 22-24
18. Панфилова Е.А. Эластография в дифференциальной диагностике рака предстательной железы: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.13 // Панфилова Екатерина Александровна. - М., 2011. - С. 26
9. Хитрова А.Н. Дифференциальная диагностика рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы средствами лучевой визуализации:

варианты, сложные для ультразвуковой интерпретации. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2005. - 2. - С. 32-39

20. Фёдорова А.А. Возможности методики гистосканирования в диагностике рака предстательной железы.: дис. канд. мед. наук: 14.01.13 // Фёдорова Анна Александровна - М., 2016 - С. 151

21. Aigner F., Sch"ofer G., Steiner E. et al. Value of enhanced transrectal ultrasound targeted biopsy for prostate cancer diagnosis: a retrospective data analysis. // World Journal of Urology. - 2012. - vol. 30. - no. 3. - pp. 341-346

22. Aigner F., Pallwein L., Junker D. et al. Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 1.25 ng/ml or greater and 4.00 ng/ml or less. - Journal of Urology. - 2010. - vol. 184. - no. 3. - pp. 913-917

23. Arjun Sivaraman, Sanchez-Salas Rafael, Barret Eric et al. Prostate histoscanning true targeting guided prostate biopsy: initial clinical experience. // World Journal of Urology. - 2014. - pp. 1-7

24. Bangma C., Roemeling, Schr"oder F.H. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. // World J. Urol. - 2007. - vol. 25. - pp. 3-9

25. Barr R.G., Memo R., Schaub C.R. Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results. // Ultrasound. - 2012. - Q 28(1). - pp. 13-20

26. Borza T., Konijeti R., Kibel A.S. Early detection, PSA screening, and management of over-diagnosis. // Hematology/Oncology Clinics of North America. - 2013. - vol. 27. - no. 6. - pp. 1091- 1110

27. Braeckman J., Autier P., Garbar C. et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. // BJU Int. - 2008. - 101(3). - pp. 293-298

28. Braeckman J., Autier P., Soviany C. et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. // BJU Int. - 2008. - 102(11). - pp. 1560-1565

29. Cornelis F., Rigou G., Le Bras Y. et al. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings. // *Radiology*. - 2013. - 269. - pp. 159-166
30. Correas J.M., Drakonakis E., Isidori A.M. et al. Update on ultrasound elastography: miscellanea. Prostate, testicle, musculoskeletal. // *European Journal of Radiology*. - 2013. - vol. 82. - no. 11. - pp. 1904-1912
31. D'ahnert W.F., Hamper U.M., Eggleston J.C. Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echopenic appearance of early carcinoma. // *Radiology*. - 1986. - vol. 158. - no. 1. - pp. 97-102
32. De Coninck V., Braeckman J., Michielsen D. Prostate HistoScanning: A screening tool for prostate cancer? // *International Journal of Urology*. - 2013. - Volume 20. - Issue 12. - P. 1184-1190
33. Djavan B., P. Mazal, A. Zlotta et al. Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European prostate cancer detection study. // *Prostate*. - 2001. - vol. 47. - no. 2. - pp. 111-117
34. Durner L., Markovsky O., Sarbia M. et al. Negative predictive value of prostate Histoscanning (computer-aided tissue characterisation for detection of prostate cancer) - Preliminary results Published at the annual meeting of the Société internationale d'urologie (SIU). // Session "Unmoderated poster session 2: BPO/LUTS, Minimally invasive surgery, Prostate cancer", Berlin (D). - 2011. - UP-02.126. - P.2428.00
35. Epplen R., van Essen J., van Erps T. et al. Detection of prostate cancer by Histoscanning™, a novel ultrasound based technique to detect and visualize changes in solid organ tissues: A comparison with pathology findings in 85 patients. // Published and presented at the annual meeting of the Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Poster session "Prostatakarzinom - Diagnostik", Hamburg (D). - 2011. - P.8.6.
36. Epplen R., van Essen J., van Erps T. et al. Detection of prostate cancer by HistoScanning. // Published and presented at the annual meeting of the Société

- Internationale d'Urologie (SIU). Session "Podium Session 2: Prostate cancer, detection and screening", Berlin (D). - 2011. - POD-02.01. - P.1432.00.
37. Epplen R., Van Essen J., Porres D. Is Histoscanning a valid tool to detect prostate cancer in repeat biopsy? // Annual Congress of the European Association of Urology. - 2012. - electronic poster
38. Ergun D. L. The technology behind Prostate Histoscanning TT: a complete ultrasound solution for patients at risk of prostate cancer. // Advanced Medical Diagnostics (AMD). - 2014. - P. 1-5
39. Franks L. M. Latent carcinoma. // Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1954. - vol. 15. - no. 4. - pp. 236-249
40. Garcia E., Atilano L., Bringas M. Contrast-enhanced ultrasound for assessing focal liver lesions. // Congress: ECR 2014. - C-1455
41. Goddi, Sacchi A., Magistretti G., Almolla J. Transrectal real-time elastography of the prostate: normal patterns. // Journal of Ultrasound. - 2011. - vol. 14. - no. 4. - pp. 220-232
42. G´omez Veiga, J. Ponce Reixa, Barbagelata L´opez et al. Current role of PSA and other markers in the diagnosis of prostate cancer. // Archivos Espanoles de Urologia. - 2006. - vol. 59. - no. 10. - pp. 1069-1082
43. Goossen T.E., de la Rosette J.J., Hulsbergenvan de Kaa C.A. et al. The value of dynamic contrast enhanced power Doppler ultrasound imaging in the localization of prostate cancer. // Eur Urol. - 2003. - 43 (2). - pp. 124-131.
44. Gosselaar C., Roobol M.J., Schröder F.H. Prevalence and characteristics of screen-detected prostate carcinomas at low prostate-specific antigen levels: aggressive or insignificant? // BJU Int. - 2005. - vol. 95. - no. 2. - pp. 231-237
45. Govindaraju S.K., Ahmed H.U., Sahu M. et al. Tissue characterization in prostate cancer using a novel ultrasound approach. // Br. J. Med. Surg. Urol. - 2008. - 1. - pp. 98-106
46. Guess H.A., Arrighi H.M., Metter E.J. et al. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. // Prostate. - 1990. - 17. - P. 241

47. Halpern E.J., Cochlin D.L.I., Goldberg B.B. Imaging of the prostate. // The radiologic clinics of North America. - 2000. - P. 87-114
48. Halpern E.J., Ramey J.R., Strup S.E. et al. Detection of prostate carcinoma with contrast- enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. // Cancer. - 2005. - 104 (11). - pp. 2373-2383
49. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. // Actas Urologicas Espanolas. - 2011. - vol. 35. - no. 9. - pp. 501-514
50. Hodge K. K., McNeal J. E., Terris M. K. et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. // J. Urol. - 1989. - vol. 142. - no. 1. - pp. 71-75
51. Ismail M., Petersen R.O., Alexander A.A. et al. Color Doppler imaging in predicting the biologic behavior of prostate cancer: correlation with disease-free survival. // Urology. - 1997. - 50. - pp. 906-912
52. Krouskop A., Wheeler T. M., Kallel F. et al. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. // Ultrasonic Imaging. - 1998. - vol. 20. - no. 4. - pp. 260-274
53. Kurhanewicz, Vigneron D., Carroll P. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. // Current Opinion in Urology. - 2008. - vol. 18. - no. 1. - pp. 71-77
54. Labanaris A.P., Eck A., Addali M. et al. The value of computer-aided ultrasonography in the detection and evaluation of prostate cancer. // Published and presented at the annual meeting of the Société Internationale d'Urologie (SIU). Session: "Moderated poster session 3: Prostate cancer, detection and staging", Berlin (D). - 2011. - MP-03.12.
55. Lee F., Scmitter S.P., Torp-Pederson S. et al. Use of Transrectal Ultrasound in the Evaluation of Stage of Cancer. // J. Endourol. - 1989. - 3 (2). - pp. 125-135

56. Li Y., Tang J., Fei X. et al. Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer: a meta-analysis. // Acad Radiol. - 2012. - 20(2). - pp. 156-164
57. Littrup P.J., Bailey S.E. Prostate cancer: the role of transrectal ultrasound and its impact on cancer detection and management. // The radiologic clinics of North America. - 2000. - pp. 87-114
58. Macek P., Barret E., Sanchez-Salas R. et al. Prostate histoscanning in clinically localized biopsy proven prostate cancer - an accuracy study. // J Endourol. - 2014. - 28(3). - pp. 371-376
59. McVary K.T., Roehborn C.G., Avins A.L. et al. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasy, Revized 2010
60. Mitterberger M., Horninger W., Pelzer A. et al. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: Impact on prostate cancer detection. // Prostate. - 2007. - 7. - pp. 1537-1542
61. Moul J.W., Sesterhenn I.A., Connelly R.R. et al. Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. // J.A.M.A. - 1995. - 274(16). - P. 1277
62. Nickel J.C., Alexander R.B., Schaeffer A.J. et al. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. // J. Urology. - 2007. - 178 (Pt3). - P. 896
63. Nickel J.C., Mendez-Probst C.E., Whelan T.F. et al. Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. Collaborative Consensus Document prepared for the Canadian Urological Association.
64. Oesterling J.E., Kumamoto Y., Tsukamoto T. et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. // British J. Urology. - 1995. - 75 (3). - P. 347
65. Ophir J., Cespedes I., Ponnekanti H. et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. // Ultrasonic Imaging. - 1991. - vol. 13. - no. 2. - pp. 111-134

66. Pallwein L., Mitterberger M., Gradl J. et al. Value of contrast-enhanced ultrasound and elastography in imaging of prostate cancer. // *Curr Opin Urol.* - 2007. - 17 (1). - pp. 39 - 47.
67. Panebianco V., Sciarra A., Marcantonio A. et al. Conventional imaging and multiparametric magnetic resonance (MRI, MRS, DWI, MRP) in the diagnosis of prostate cancer. // *Journal on Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* - 2012. - vol. 56. - no. 4. - pp. 331-342
68. Polascik T. J., V. Mouraviev. Focal therapy for prostate cancer. // *Curr. Opin. Urol.* - 2008. - vol. 18. - pp. 269-274
69. Puech P., Potiron E., Lemaitre L. et al: Dynamic contrast-enhanced MRI evaluation of intraprostatic prostate cancer. Correlation with radical prostatectomy specimens. // *Urology.* - 2009. - 74. - P. 1094
70. Remzi M., Dobrovits M., Reissigl A. et al. Can power Doppler enhanced transrectal ultrasound guided biopsy improve prostate cancer detection on first and repeat prostate biopsy? // *Eur Urol.* - 2004. - 46(4). - pp.451-456
71. Sakr W.A., Haas G.P., Cassin B.J. et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients // *J. Urol.* - 1993. - vol. 150. - no. 2. - pp. 379-385
72. Salomon G., Kollerman J., Thederan I. et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. // *Eur Urol.* - 2008. - 54(6). - pp. 1354-1362
73. Salomon G., Spethmann J., Beckmann A. et al. Accuracy of HistoScanning for the prediction of a negative surgical margin in patients undergoing radical prostatectomy. // *BJU Int.* - 2012. - 111(1). - pp. 60-66
74. Sarvazyan A., Rudenko P., Swanson O.V. et al. Shear Wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. // *Ultrasound in medicine & biology.* - 1998. - 24(9). - pp. 1419-1435

75. Schröder, Hugosson, Roobol M.J. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. // N. Engl. J. Med. - 2009. - vol. 360. - no. 13. - pp. 1320-1328
76. Shimko M.S., Knoedler J.J., Umbreit E.C. et al. Correlation of 3-dimensional ultrasound computer-aided interpretation with dynamic contrast enhanced pelvic MRI in the detection of post radical prostatectomy local recurrence of prostate cancer. // Published and presented at the annual meeting of the American Urological Association (AUA), San Francisco (CA, USA). - 2010. - P. 1002782
77. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. // CA Cancer Journal for Clinicians. - 2012. - vol. 62. - no. 1. - pp. 10-29
78. Simmons L.A., Autier P., Zatura F. et al. Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by Prostate HistoScanning™. // BJU Int. - 2012. - 110(1). - pp. 28-35
79. Simmons L., Leminsky A., Rashid T. et al. Blinded assessment of Prostate Histoscanning accuracy compared to elective radical prostatectomy step-sectioned histopathology. // Published and presented at the annual meeting of the Société Internationale d'Urologie (SIU) , Berlin (D). - 2011. - Session "Moderated poster session 3: Prostate cancer, detection and staging". - MP-03.16. - P.1315.00
80. Smeenge M., de la Rosette J.J., Wijkstra H. Current status of transrectal ultrasound techniques in prostate cancer. // Curr Opin Urol. - 2012. - 22(4). - pp. 297-302
81. Stamey T.A., Freiha F.S., McNeal J.E. et al. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. // Cancer. - 1993. - vol. 71. - no. 3. - pp. 933-938
82. Taverna G., Morandi G., Seveso M. et al. Colour Doppler and microbubble contrast agent ultrasonography do not improve cancer detection rate in transrectal systematic prostate biopsy sampling. // BJU Int. - 2011. - 108. - pp. 1723-1727

83. Tricoli J.V., Schoenfeldt M., Conley B.A. Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers. // Clin. Cancer Res. - 2004. - 10(12, Pt1). - P. 3943
84. Tsutsumi M., Miyagawa T., Matsumura T. et al. Real-time balloon inflation elastography for prostate cancer detection and initial evaluation of clinicopathologic analysis. // American Journal of Roentgenology. - 2010. - vol. 194. - no. 6. - pp. W471–W476
85. Van den Heuvel S., Simmons L.A.M., Autier P. et al. Inter-observer variability in the interpretation of HistoScanning™ characterisation of prostate cancer. // Published and presented at the annual meeting of the Société Internationale d'Urologie (SIU), Berlin (D). - 2011. - Session "Podium Session 7: Prostate Cancer, Localized". - POD-07.07. - P.1260.00
86. Wink M., Frauscher F., Cosgrove D. et al. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer: a multicentre European research coordination project. // Eur Urol. - 2008. - 54 (5). - pp. 982-992
87. Zát'ura F., Klézl P., Bárta J. et al. Prostate HistoScanning examination in patients with past negative biopsy sessions: a pilot study. // Published and presented at the annual meeting of the British Association of Urological Surgeons (BAUS), Manchester (GB). - 2010. - P.007.
88. H.-X. Zhao, C.-X. Xia, H.-X. Yin, N. Guo, Q. Zhu. The value and limitations of contrast-enhanced transrectal ultrasonography for the detection of prostate cancer.// Eur J Radiol. 2013;82:e641-e647