

2.2020

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ultrasound & Functional Diagnostics

ISSN 1607-0771 (Print)
ISSN 2408-9494 (Online)

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ultrasound & Functional Diagnostics

2.2020

Главный редактор В.В. Митьков

Зам. главного редактора В.А. Сандриков
М.Д. Митькова

Редакторы	ультразвуковая диагностика	функциональная диагностика
	М.Н. Алехин	Г.Г. Иванов
	М.И. Пыков	В.П. Куликов
	М.К. Рыбакова	
	Е.В. Федорова	

Редакционный совет

Абухамад А., США
Агеева М.И., Россия
Балахонова Т.В., Россия
Беляева О.А., Россия
Бондаренко В.О., Россия
Брюховецкий Ю.А., Россия
Буланов М.Н., Россия
Бурков С.Г., Россия
Ватолин К.В., Россия
Верзакова И.В., Россия
Веропотвелян Н.П., Украина
Воеводин С.М., Россия
Глазун Л.О., Россия
Гречанина Е.Я., Украина
Гус А.И., Россия
Дворяковский И.В., Россия
Дворяковская Г.М., Россия
Демидов В.Н., Россия
Дитрих К., Германия

Заболотская Н.В., Россия
Затикян Е.П., Россия
Зубарева Е.А., Россия
Игнашин Н.С., Россия
Кадрев А.В., Россия
Кинзерский А.Ю., Россия
Кунцевич Г.И., Россия
Лелюк В.Г., Россия
Лелюк С.Э., Россия
Лемешко З.А., Россия
Липман А.Д., Россия
Медведев В.Е., Украина
Михайлов А.В., Россия
Надточий А.Г., Россия
Наумович Е.Г., Россия
Озерская И.А., Россия
Орлова Л.П., Россия
Папиташивили А.М., Грузия
Паршин В.С., Россия

Поморцев А.В., Россия
Ридэн Т.В., Россия
Салтыкова В.Г., Россия
Сафонов Д.В., Россия
Сахно Ю.Ф., Россия
Синьковская Е.С., США
Синюкова Г.Т., Россия
Стыгар А.М., Россия
Татишвили Д.Г., Грузия
Трофимова Е.Ю., Россия
Тутчек Б., Швейцария
Тухбатуллин М.Г., Россия
Фазылов А.А., Узбекистан
Феоктистова Е.В., Россия
Хитрова А.Н., Россия
Чекалова М.А., Россия
Швырев С.Л., Россия
Шолохов В.Н., Россия

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Официальный журнал Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине

ВИДАР

Выпускается 4 раза в год

Издается с 1995 года

109028 г. Москва, а/я 16, ООО "Видар"

Тел. +7 495 589-86-60

ПИ № ФС77-21266 от 22.06.2005 года

2000 экз.

ISSN 1607-0771 (Print)
ISSN 2408-9494 (Online)

Ultrasound & Functional Diagnostics

Ультразвуковая и функциональная диагностика

2.2020

Editor-in-Chief V.V. Mitkov

Deputy Editor-in-Chief V.A. Sandrikov
M.D. Mitkova

Editors

Ultrasound Diagnostics

M.N. Alekhin
M.I. Pykov
M.K. Rybakova
E.V. Fedorova

Functional Diagnostics

G.G. Ivanov
V.P. Kulikov

Editorial Board

Abuhamad A., USA
Ageeva M.I., Russia
Balakhonova T.V., Russia
Belyaeva O.A., Russia
Bondarenko V.O., Russia
Bryukhovetskiy Yu.A., Russia
Bulanov M.N., Russia
Burkov S.G., Russia
Vatolin K.V., Russia
Verzakova I.V., Russia
Veropotvelyan N.P., Ukraine
Voevodin S.M., Russia
Glazun L.O., Russia
Grechanina E.Ya., Ukraine
Gus A.I., Russia
Dvoryakovskij I.V., Russia
Dvoryakovskaya G.M., Russia
Demidov V.N., Russia
Dietrich Ch., Germany

Zabolotskaya N.V., Russia
Zatikyan E.P., Russia
Zubareva E.A., Russia
Ignashin N.S., Russia
Kadrev A.V., Russia
Kinzerskiy A.Yu., Russia
Kuntsevich G.I., Russia
Lelyuk V.G., Russia
Lelyuk S.Eh., Russia
Lemeshko Z.A., Russia
Lipman A.D., Russia
Medvedev V.E., Ukraine
Mikhajlov A.V., Russia
Nadtochij A.G., Russia
Naumovich E.G., Russia
Ozerskaya I.A., Russia
Orlova L.P., Russia
Papitashvili A.M., Georgia
Parshin V.S., Russia

Pomortsev A.V., Russia
Riden T.V., Russia
Saltykova V.G., Russia
Safonov D.V., Russia
Sakhno Yu.Ph., Russia
Sinkovskaya E.S., USA
Sinyukova G.T., Russia
Stygar A.M., Russia
Tatishvili D.G., Georgia
Trofimova E.Yu., Russia
Tutschek B., Switzerland
Tukhbatullin M.G., Russia
Fazylov A.A., Uzbekistan
Feoktistova E.V., Russia
Khitrova A.N., Russia
Chekalova M.A., Russia
Shvyrev S.L., Russia
Sholokhov V.N., Russia

Official Journal of Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine

VIDAR

Issues per year: 4

www.usfd.vidar.ru

E-mail: vv@mitkov.ru

Published since 1995

Tel: +7 495 589-86-60

содержание

Ультразвуковая диагностика заболеваний внутренних органов

Количественный анализ трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы (абсолютные параметры): предварительные результаты

А.В. Кадрев, М.Д. Митькова, А.А. Рязанцев,
А.А. Камалов, В.В. Митьков 13

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в оценке результатов радиочастотной абляции опухоли единственной почки

Я.А. Соловьев, Л.А. Митина, Б.Я. Алексеев,
С.О. Степанов, А.С. Калпинский, А.Н. Востров 27

Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии

Повышение эффективности ультразвуковой диагностики в прогнозировании рождения маловесного для гестационного возраста доношенного ребенка

Т.А. Ярыгина, Р.С. Батаева, А.И. Гус. 34

Сравнительная оценка алгоритмов дифференциальной диагностики образований яичников (ROMA, RMI)

А.В. Ульянова, Ю.Н. Пономарева,
И.Б. Манухин, В.В. Капустин 48

Ультразвуковая диагностика заболеваний сердца и сосудов

Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов

А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, М.Н. Алехин, Ю.Н. Беленков,
Ю.А. Васюк, А.С. Галявич, С.Р. Гиляревский, Ю.М. Лопатин,
В.Ю. Мареев, Ю.В. Мареев, В.В. Митьков, А.В. Потехина,
Т.С. Простакова, М.К. Рыбакова, М.А. Саидова, А.Б. Хадзегова,
М.Ю. Чернов, Е.Н. Ющук, С.А. Бойцов 60

Другие вопросы ультразвуковой диагностики

Стандартизация работы структурного подразделения многопрофильного стационара на примере отделения ультразвуковой диагностики

А.Э. Никитин, Е.А. Марущак, Е.А. Зубарева, О.В. Оранская 91

Подписаться на наш журнал вы можете в любом отделении связи (каталог Роспечати, раздел “Здравоохранение. Медицина”), а также в ООО “Видар”

Художники О.А. Рыченкова, А.И. Морозова
Выпускающий редактор Ю.А. Кушель
Редактирование Е.С. Самойлова
Верстка Ю.А. Кушель

Читайте о нашем журнале в сети Интернет www.usfd.vidar.ru
Адрес для связи с редакцией vv@mitkov.ru

contents

General Ultrasound

Quantitative contrast enhanced transrectal ultrasound (absolute parameters) in the diagnosis of prostate cancer: preliminary results

A.V. Kadrev, M.D. Mitkova, A.A. Ryazantsev, A.A. Kamalov, V.V. Mitkov 13

Contrast-enhanced ultrasound in renal tumor radiofrequency ablation assessment

Ya.A. Solovov, L.A. Mitina, B.Ya. Alekseev, S.O. Stepanov, A.S. Kalpinskiy, A.N. Vostrov 27

Obstetrics and Gynecology Ultrasound

Improving the effectiveness of diagnostic ultrasound in predicting of small-for-gestational age neonates at term pregnancies

T.A. Yarygina, R.S. Bataeva, A.I. Gus 34

Comparative assessment of algorithms for differential diagnosis of ovarian masses (ROMA, RMI)

A.V. Ulyanova, Yu.N. Ponomareva, I.B. Manukhin, V.V. Kapustin 48

Cardiovascular Ultrasound

Diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation

A.G. Ovchinnikov, F.T. Ageev, M.N. Alekhin, Yu.N. Belenkov, Yu.A. Vasyuk, A.S. Galyavich, S.R. Gilyarevskiy, Yu.M. Lopatin, V.Yu. Mareev, Yu.V. Mareev, V.V. Mitkov, A.V. Potekhina, T.S. Prostakova, M.K. Rybakova, M.A. Saidova, A.B. Khadzegova, M.Yu. Chernov, E.N. Yushchuk, S.A. Boytsov 60

Other Trends in Ultrasound Diagnostics

Standardization of work of multidisciplinary hospital structural unit, using the example of diagnostic ultrasound department

A.E. Nikitin, E.A. Marushchak, E.A. Zubareva, O.V. Oranskaya 91

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-13-26

Количественный анализ трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы (абсолютные параметры): предварительные результаты

А.В. Кадрев^{1,2}, М.Д. Митькова², А.А. Рязанцев²,
А.А. Камалов¹, В.В. Митьков²

¹ ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва

² ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель исследования – выявление наиболее информативных абсолютных количественных показателей трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы. Обследовано 75 пациентов с подозрением на рак предстательной железы. Критериями включения

являлись подозрительные результаты пальцевого ректального исследования и (или) повышение уровня общего простатспецифического антигена сыворотки крови при наличии подозрительных (гипоэхогенных) очагов в периферической зоне ПЖ, выявленных при серошкальном ТРУЗИ. Во всех случаях трансректальное ультразву-

А.В. Кадрев – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики, научный сотрудник отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; ассистент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. М.Д. Митькова – к.м.н., доцент, доцент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.А. Рязанцев – д.м.н., профессор кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.А. Камалов – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва. В.В. Митьков – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 119192 г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, отделение ультразвуковой диагностики. Кадрев Алексей Викторович. Тел.: +7 (495) 531-27-83. E-mail: akadrev@yandex.ru

ковое исследование с контрастным усилением было выполнено до установления окончательного диагноза. Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате Epiq 5 (Philips, Нидерланды) с помощью высокочастотного внутримочного датчика, работающего в диапазоне частот 4–10 МГц. Использовался ультразвуковой контрастный препарат Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария). Прицельная биопсия осуществлялась из гипоехогенных очагов – зон интереса, которые были предварительно выбраны для количественного анализа контрастного усиления. В зависимости от результатов гистологического исследования материала, полученного при помощи прицельной биопсии, исследуемые очаги были распределены на две группы: основная группа (РПЖ), включающая верифицированный рак предстательной железы в зоне интереса ($n = 30$), и группа сравнения (не РПЖ), включающая отсутствие верификации рака предстательной железы в зоне интереса ($n = 45$). При анализе кривой “время–интенсивность” оценивались следующие параметры: 1) скорость нарастания (WIR (wash-in rate)) (дБ/с); 2) время до пика интенсивности (TTP (time to peak)) (с); 3) пиковая интенсивность (PI (peak intensity)) (дБ); 4) среднее время транзита (MTT (mean transit time)) (с); 5) время полувыведения (DT/2 (descending time/2)) (с); 6) время роста (RT (rise time)) (с). Достоверные различия в зонах интереса между группами получены по параметрам WIR ($P = 0,0026$) и RT ($P = 0,0047$). Тест “WIR > 2,114 дБ/с – рак предстательной железы” характеризу-

ется чувствительностью 50,0%, специфичностью 84,4%, предсказательной ценностью положительного теста 68,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 71,7%, AUC 0,706. Тест “RT ≤ 6,718 с – рак предстательной железы” характеризуется чувствительностью 70,0%, специфичностью 66,7%, предсказательной ценностью положительного теста 58,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 76,9%, AUC 0,694. Определяются достоверные корреляции суммы Глисона с WIR ($r_s = 0,521$, $P = 0,0032$), TTP ($r_s = -0,503$, $P = 0,0046$) и PI ($r_s = 0,378$, $P = 0,0393$). Использование абсолютных параметров количественного анализа трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением может привести к повышению эффективности прицельных биопсий.

Ключевые слова: трансректальное ультразвуковое исследование с контрастным усилением, количественный анализ, перфузия, предстательная железа, рак предстательной железы.

Цитирование: Кадрев А.В., Митькова М.Д., Рязанцев А.А., Камалов А.А., Митьков В.В. Количественный анализ трансректального ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака предстательной железы (абсолютные параметры): предварительные результаты // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 2. С. 13–26.

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-13-26.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – второе по частоте злокачественное заболевание среди мужского населения во всем мире [1]. В нашей стране оно также находится на втором месте в структуре онкологической заболеваемости у мужчин со стандартизованным показателем заболеваемости 41,45 на 100 000 населения [2]. Смертность мужского населения Российской Федерации от РПЖ постоянно растет со среднегодовым

темпом прироста 0,89%, при этом данное заболевание удерживает 3-е место в структуре онкологической смертности [2].

В настоящее время диагностическим стандартом при подозрении на наличие РПЖ по данным пальцевого ректального исследования и (или) уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови является системная биопсия из 8–12 точек под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [3].

Ультразвуковой мониторинг позволяет размещать точки забора ткани в определенных участках ПЖ согласно выбранной схеме биопсии, однако при такой тактике нет никакой уверенности в том, что образцы ткани будут взяты из имеющихся опухолевых очагов. Поэтому при системной биопсии РПЖ может пропущен или его клиническая значимость может быть недооценена [4, 5]. Кроме того, такая стратегия случайной биопсии может быть причиной диагностики клинически незначимых видов РПЖ, что приведет к потенциально ненужному лечению [6, 7]. В последних международных рекомендациях пациентам со стойким повышением уровнем ПСА и предшествующим отрицательным результатом биопсии рекомендуется мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) с последующей прицельной биопсией выявленных очагов [3]. Однако МРТ более дорогой и менее доступный метод по сравнению с ТРУЗИ [8, 9]. Кроме того, описана высокая зависимость результатов от опыта специалистов, анализирующих данные мпМРТ [10].

Таким образом, представляется важной разработка альтернативных методов прицельной биопсии на основе ультразвуковой визуализации для диагностики РПЖ. В качестве одного из таких методов было предложено использовать ТРУЗИ ПЖ с контрастным усилением (КУ). В европейских странах и Российской Федерации разрешено применение ультразвукового контрастного препарата Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария), с помощью которого проводятся исследования при патологии печени, щитовидной железы, молочных желез, почек и т.п. Он состоит из заполненных газом микропузырьков с липидной оболочкой, размерами сопоставимых с эритроцитами, которые имеют внутрисосудистую продолжительность жизни в несколько минут. Кинетика микропузырьков, проходящих через микрососудистую сеть, может быть проанализирована с помощью визуальной оценки и записи их концентрации с течением времени [11]. Ранее было продемонстрировано, что для роста РПЖ от небольших незначимых поражений размером менее 2 мм до клинически значимого заболевания необходима микрососудистая сеть, которая имеет особые структурные свой-

ства (например, повышенную извилистость, наличие артериовенозных шунтов, повышенную проницаемость), что приводит к особой кинетике микропузырьков, отличной от кинетики в нормальных сосудах [12]. По сравнению с нормальными тканями ткани РПЖ обычно имеют повышенную плотность микрососудов [13]. Что еще более важно, плотность микрососудов в тканях РПЖ тесно связана со шкалой Глисона и патологической стадией Т, которые являются важными факторами, определяющими значимость опухолей [14].

В последние годы было опубликовано несколько работ по исследованию возможностей ТРУЗИ с КУ в диагностике РПЖ. Однако в большинстве этих работ проводился только качественный анализ характеристик контрастирования подозрительных очагов, таких как интенсивность и скорость поступления контрастного препарата в очаг и в окружающую паренхиму, динамика его вымывания, характер заполнения очага контрастом [15–18]. Признаки, указывающие на подозрительный фокус, часто трудноуловимы при визуальной оценке и исчезают в течение нескольких секунд, поэтому эффективность качественного анализа сильно зависит от исследователя. С целью получения более надежных и объективных критериев диагностики РПЖ разрабатываются количественные методы ТРУЗИ с КУ. Одним из этих методов является построение кривых “время–интенсивность” (time-intensity curve – TIC), с помощью которых проводится анализ различных численных параметров перфузии. Сообщается, что количественная оценка перфузии имеет высокую диагностическую точность и меньшую зависимость от наблюдателя, чем качественная оценка контрастирования [19].

В связи с этим имеется настоятельная необходимость выработки эффективных дифференциально-диагностических количественных критериев диагностики РПЖ при проведении ТРУЗИ с КУ. В последних европейских рекомендациях по внепеченочному применению ультразвуковых контрастных препаратов отмечено, что в настоящее время ТРУЗИ ПЖ с КУ не может быть рекомендовано для рутинного клинического использования и является областью активного научного поиска [11].

Цель нашего исследования – выявление наиболее информативных абсолютных количественных показателей ТРУЗИ с КУ в диагностике РПЖ с использованием результатов прицельной биопсии под контролем ТРУЗИ в качестве метода контроля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было проведено на базе Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (г. Москва) в период с октября 2017 по март 2020 г. Всего было обследовано 75 пациентов с подозрением на РПЖ (табл. 1). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Критериями включения являлись подозрительные результаты пальцевого ректального исследования и (или) повышение уровня общего ПСА сыворотки крови при наличии подозрительных (гипоэхогенных) очагов в периферической зоне ПЖ, выявленных при серошкальном ТРУЗИ. Критериями исключения были: активная инфекция мочевыводящих путей, клинические или анамнестические признаки сердечных шунтов справа налево, тяжелая легочная гипертензия (давление в легочной артерии >90 мм рт. ст.), неконтролируемая системная гипертензия или респираторный дистресс-синдром.

Во всех случаях ТРУЗИ с КУ было выполнено до установления окончательного диагноза, который был верифицирован с помощью системной и прицельной биоп-

сии ПЖ. Прицельная биопсия осуществлялась из гипоэхогенных очагов – зон интереса, которые были предварительно выбраны для количественного анализа КУ. В зависимости от результатов гистологического исследования материала, полученного при прицельной биопсии, исследуемые очаги были распределены на две группы: основная группа (РПЖ), включающая верифицированный РПЖ в зоне интереса ($n = 30$), и группа сравнения (не РПЖ), включающая отсутствие верификации РПЖ в зоне интереса ($n = 45$).

Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате Epiq 5 (Philips, Нидерланды) с помощью высокочастотного внутриполостного датчика, работающего в диапазоне частот 4–10 МГц. Всем пациентам сначала проводилось стандартное ТРУЗИ ПЖ и семенных пузырьков с использованием режима энергетического доплеровского картирования. При выявлении гипоэхогенных очаговых образований периферической зоны (что было одним из обязательных условий включения в исследование) определялись их локализация, размеры и доплерографические характеристики.

Затем выполнялось внутривенное контрастирование с оценкой перфузии ПЖ после введения ультразвукового контрастного препарата с использованием специального программного пакета Contrast GI. Для проведения ТРУЗИ с КУ выбиралась поперечная плоскость сканирования с наилучшей визуализацией найденного очага. По данным J.C. Yang et al. 2008 [20], характеристики КУ очагов периферической зоны полностью отличаются от характеристик очагов транзиторных зон. Это может быть связано с большей васкуляризацией внутренних отделов ПЖ (как неизменных, так и при наличии сопутствующей гиперплазии ПЖ) при сравнении с неизме-

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 75$)

Параметры	Медиана	$M \pm \sigma$	25–75-й проценти	2,5–97,5-й проценти	Минимальное – максимальное значения
Возраст, годы	64,0	$64,6 \pm 7,7$	60,0–70,0	51,0–81,3	49,0–88,0
Уровень общего ПСА сыворотки крови, нг/мл	7,18	$13,01 \pm 20,81$	5,48–12,31	1,66–77,09	1,08–151,00
Объем ПЖ, см ³	55,5	$68,8 \pm 45,1$	42,1–77,0	24,3–207,2	16,8–276,0

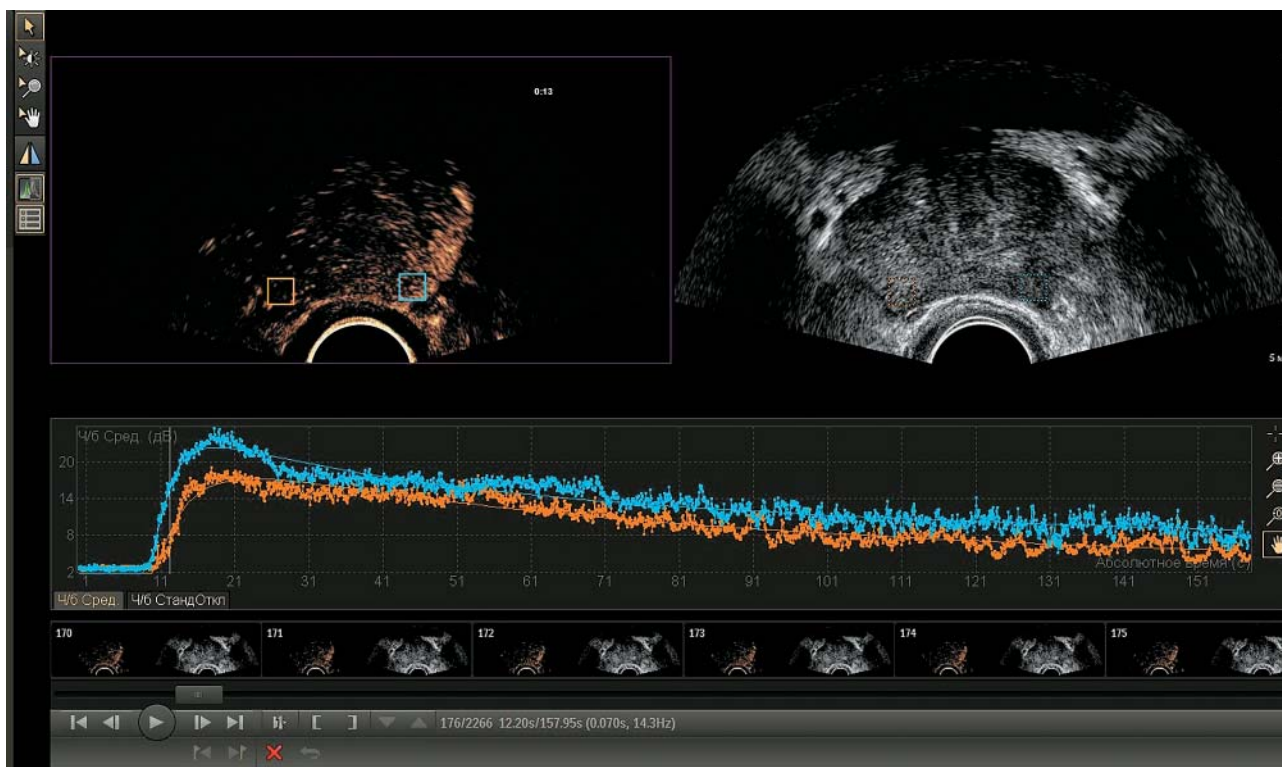


Рис. 1. Пример ТРУЗИ с КУ в основной группе. ROI и график синего цвета соответствуют зоне интереса (РПЖ), ROI и график оранжевого цвета – эталонной зоне.

ненной периферической зоной [20]. Поэтому в нашем исследовании область интереса на контрастных ультразвуковых изображениях размещалась только на очагах периферической зоны. В тех случаях, когда очаг локализовался на границе переходной и периферической зон, пациент включался в исследование, если более половины площади очага относилось к периферической зоне. В тех случаях, когда у пациента определялось более одного образования, предпочтение отдавалось наибольшему из образований периферической зоны.

Ультразвуковой контрастный препарат Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) вводился болюсно через периферический венозный катетер 20G в кубитальную вену в виде суспензии в дозировке 2,4 мл с последующим введением 5,0 мл 0,9%-го раствора NaCl. Использовался специальный режим сканирования с низким механическим индексом (MI) для минимизации разрушения пузырьков (MI – 0,07). В течение времени проведения исследования изображение на экране было разделено на две половины, где справа демонстрировался

В-режим, а слева – режим КУ (рис. 1). В ходе исследования всех пациентов применялись одинаковые настройки ультразвукового аппарата для того, чтобы достигнуть максимального единообразия получаемых изображений (стандартизация условий для последующего количественного анализа). Во время всего исследования датчик оставался неподвижным с сохранением визуализации очага, параметры сканирования не менялись, зона фокусировки располагалась дистальнее очага. Одновременно с введением Соновью начинались отсчет времени и запись видеопетли (в течение не менее 120 с), архивирование проводилось в формате DICOM.

При дальнейшем анализе полученные видеоклипы ТРУЗИ с КУ были оценены с использованием программного обеспечения для анализа перфузии QLAB 11.0 (Philips, Нидерланды). Первое окно опроса (ROI 1) (зона интереса) располагалось на очаге, второе окно опроса (ROI 2) (эталонная зона) – на эталонной области с неизменной тканью или изменениями, не подозрительными на РПЖ. Во всех случаях использова-

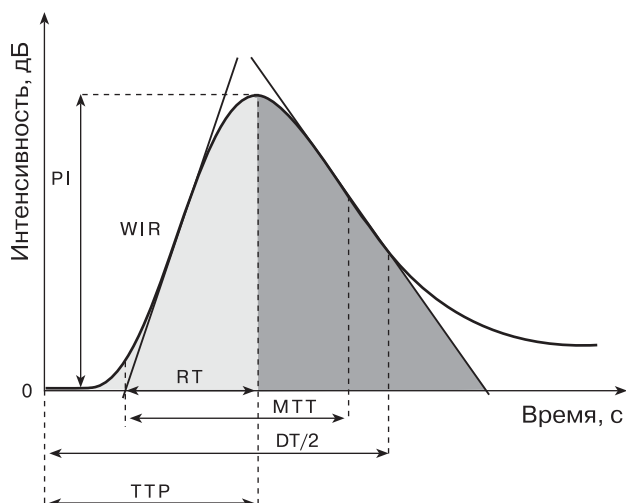


Рис. 2. Схематическое изображение кривой “время–интенсивность”.

лись окна опроса квадратной формы, одинакового размера. Результат оценки был представлен кривой “время–интенсивность” (см. рис. 1).

Анализ кривой “время–интенсивность” проводился по следующим абсолютным параметрам (рис. 2):

1) Скорость нарастания КУ (WIR (wash-in rate)) (дБ/с) – скорость нарастания интенсивности КУ, наклон кривой на участке между точками 5 и 95% максимального значения интенсивности.

2) Время до пика интенсивности (TTP (time to peak)) (с) – промежуток времени с момента введения ультразвукового контрастного препарата, за который интенсивность контрастирования достигает максимума.

3) Пиковая интенсивность (PI (peak intensity)) (дБ) – максимальная интенсивность КУ.

4) Среднее время транзита (MTT (mean transit time)) (с) – среднее время, затрачиваемое пузырьками ультразвукового контрастного препарата (с момента первого прибытия в ROI), чтобы пройти через ROI.

5) Время полувыведения (DT/2 (descending time/2)) (с) – промежуток времени с момента введения ультразвукового контрастного препарата, за который интенсивность КУ снижается до половины максимального значения.

6) Время роста (RT (rise time)) (с) – время, за которое интенсивность КУ увеличи-

вается с 5 до 95% максимального значения интенсивности.

За 24 ч до биопсии начиналась пероральная профилактика инфекционных осложнений фторхинолонами. Трансректальная биопсия проводилась под местной анестезией 1%-м раствором лидокаина и (или) гелем “Катеджель” с использованием биопсийного пистолета Bard Magnum и игл 18G. Всем пациентам последовательно выполнялись: (1) прицельная биопсия с забором от одного до четырех образцов из очага, ранее исследованного с помощью ТРУЗИ с КУ; (2) систематическая биопсия из 12 точек периферической зоны.

Все биопсийные образцы были промаркированы в соответствии с местом взятия образца и исследованы опытным врачом-патологоанатомом по стандартной методике. В сомнительных случаях дополнительно проводилось иммуногистохимическое исследование. При выявлении РПЖ в каждом образце определялась сумма Глисона. Если в очаге при прицельной биопсии выявлялось несколько положительных образцов с различными баллами по Глисону, то для анализа использовался самый высокий выявленный балл.

Окончательный анализ был проведен путем сопоставления результатов количественного анализа абсолютных параметров ТРУЗИ с КУ подозрительного очага с результатами прицельной биопсии этого очага.

При прицельной пункционной биопсии подозрительных очагов в основной группе (РПЖ) ($n = 30$) определялись следующие значения суммы Глисона: 6 – в 6 (20,0%) случаях, 7 (3 + 4) – в 13 (43,3%) случаях, 7 (4 + 3) – в 3 (10,0%) случаях, 8 – в 6 (20,0%) случаях, 9 – в 2 (6,7%) случаях.

Статистическая обработка количественных параметров проведена с помощью программы MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software Ltd., Belgium; 2020). Первоначально осуществлялась проверка на нормальность распределения, после чего проводился выбор метода сравнения количественных данных. Все количественные параметры представлены в виде медианы, $M \pm \sigma$, интерквартильного размаха (25–75-й процентиля), 2,5–97,5-го перцентилей и минимального – максимального значений. Для сравнения количествен-

ных параметров, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали критерий Манна–Уитни, в остальных случаях – Т-критерий для независимых выборок. Корреляционный анализ осуществляли с помощью вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Результаты статистического анализа считали значимыми при $P \leq 0,05$. На основании ретроспективной оценки результатов исследования (выделение групп на основе результирующего фактора) проводился ROC-анализ. ROC-анализ осуществлялся относительно очагов (зон интереса), а не пациентов. Представлены такие показатели информативности количественных тестов, как площадь под кривой (area under curve – AUC), чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного тестов. Предсказательная ценность положительного и отрицательного тестов рассчитывалась с учетом соотношения случаев в положительной (30) и отрицательной (45) группах по результирующему фактору.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количественные параметры ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием в зо-

нах интереса в обеих группах представлены в табл. 2. Достоверные различия в зонах интереса между группами получены по параметрам WIR и RT. Количественные параметры в эталонных зонах в обеих группах представлены в табл. 3. Достоверные различия в эталонных зонах между группами получены только по параметру PI. Причем при сравнении PI в зоне интереса и эталонной зоне в группе сравнения достоверные различия не отмечаются, тогда как в основной группе они значительно выражены ($P = 0,0002$). Поскольку прицельная биопсия эталонной зоны не осуществлялась, на данном этапе трудно объяснить достоверные различия между эталонными зонами обеих групп (в основной группе значения PI в эталонной зоне ниже). Однако выраженные различия зоны интереса и эталонной зоны в основной группе предполагают успешность использования соответствующих индексов, определяющих соотношение этих параметров.

Интересно, что при проведении корреляционного анализа получены достоверные связи между суммой Глисона в зоне интереса (по результатам прицельной биопсии), с одной стороны, и тремя количественными параметрами ТРУЗИ с внутривенным контрастированием – с другой. Наиболее зна-

Таблица 2. Количественные параметры ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием в зонах интереса в обеих группах ($n = 75$)

Параметры	Медиана	$M \pm \sigma$	25–75-й проценти	2,5–97,5-й проценти	Минимальное – максимальное значения
Основная группа ($n = 30$)					
WIR*, дБ/с	2,07	$2,18 \pm 0,98$	1,42–2,61	0,86–4,25	0,86–4,31
TTP, с	27,75	$27,68 \pm 6,28$	23,07–32,37	17,27–39,08	17,19–39,12
PI, дБ	13,62	$13,43 \pm 4,03$	10,74–16,86	5,47–21,85	5,09–22,81
MTT, с	32,55	$34,95 \pm 9,79$	26,45–44,06	19,75–51,10	18,64–51,35
DT/2, с	46,29	$52,13 \pm 15,55$	40,92–65,26	27,44–82,93	26,26–83,58
RT**, с	6,11	$6,07 \pm 1,91$	4,80–7,33	2,69–10,69	2,46–11,05
Группа сравнения ($n = 45$)					
WIR, дБ/с	1,40	$1,49 \pm 0,83$	0,86–1,96	0,35–3,43	0,35–3,50
TTP, с	31,67	$32,52 \pm 9,93$	24,11–37,86	17,06–56,89	16,40–57,49
PI, дБ	11,23	$11,88 \pm 3,66$	8,94–15,25	5,97–18,63	5,73–19,34
MTT, с	34,48	$35,25 \pm 11,44$	26,92–40,72	16,24–64,15	15,49–72,51
DT/2, с	52,10	$53,33 \pm 17,87$	42,23–62,75	24,43–99,87	21,81–111,85
RT, с	7,47	$9,02 \pm 4,75$	5,68–11,06	3,63–21,30	3,32–21,83

Примечание: * – достоверность различий при сравнении между группами при $P = 0,0026$, ** – при $P = 0,0047$.

Таблица 3. Количественные параметры ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием в эталонных зонах в обеих группах (n = 75)

Параметры	Медиана	M ± σ	25–75-й проценти	2,5–97,5-й проценти	Минимальное – максимальное значения
Основная группа (n = 30)					
WIR, дБ/с	1,00	1,29 ± 0,77	0,79–1,55	0,41–3,37	0,40–3,46
TTP, с	32,60	32,12 ± 9,00	24,78–40,83	18,41–49,80	17,80–50,08
PI*, дБ	8,58	9,43 ± 3,62	6,97–11,97	3,88–16,71	3,74–16,85
MTT, с	31,98	35,38 ± 12,87	27,02–42,48	17,47–71,00	16,44–73,64
DT/2, с	47,59	53,09 ± 21,66	38,91–64,30	23,64–113,29	22,62–116,82
RT, с	7,39	7,89 ± 4,23	5,15–9,54	2,46–19,83	2,27–20,33
Группа сравнения (n = 45)					
WIR, дБ/с	1,38	1,48 ± 0,81	0,84–2,13	0,30–3,02	0,29–3,36
TTP, с	32,19	33,37 ± 10,87	24,96–40,51	17,50–57,41	16,58–64,13
PI, дБ	11,61	11,77 ± 3,52	9,41–14,95	5,68–18,03	5,23–19,20
MTT, с	34,18	35,42 ± 12,34	26,46–42,44	16,92–67,04	16,10–73,23
DT/2, с	49,56	52,82 ± 18,92	38,72–64,67	25,66–99,16	24,95–107,81
RT, с	7,85	9,10 ± 5,17	5,39–10,56	3,16–23,84	3,05–27,74

Примечание: * – достоверность различий при сравнении между группами при P = 0,0068.

чимые связи определялись для WIR ($r_s = 0,521$, $P = 0,0032$) и TTP ($r_s = -0,503$, $P = 0,0046$), менее выраженная связь – для PI ($r_s = 0,378$, $P = 0,0393$).

При проведении ROC-анализа количественных параметров ТРУЗИ ПЖ с внутривенным контрастированием, по которым определялись достоверные различия при сравнении зон интереса в обеих группах, получены следующие результаты. Тест “WIR > 2,114 дБ/с – РПЖ” характеризует-

ся чувствительностью 50,0%, специфичностью 84,4%, предсказательной ценностью положительного теста 68,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 71,7%, AUC 0,706 (рис. 3).

Тест “RT ≤ 6,718 с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 70,0%, специфичностью 66,7%, предсказательной ценностью положительного теста 58,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 76,9%, AUC 0,694 (рис. 4).

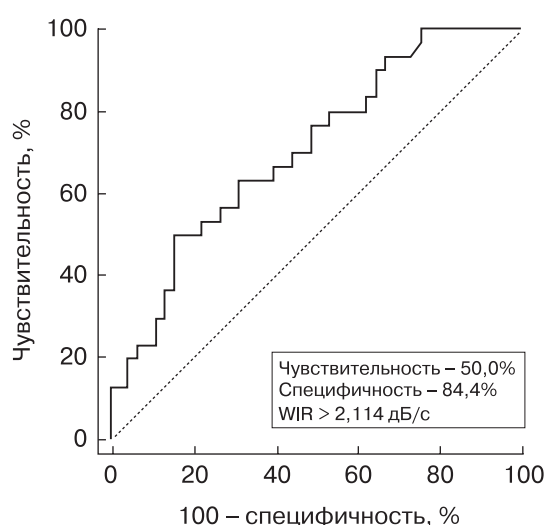


Рис. 3. Информативность параметра WIR в диагностике РПЖ (AUC – 0,706).

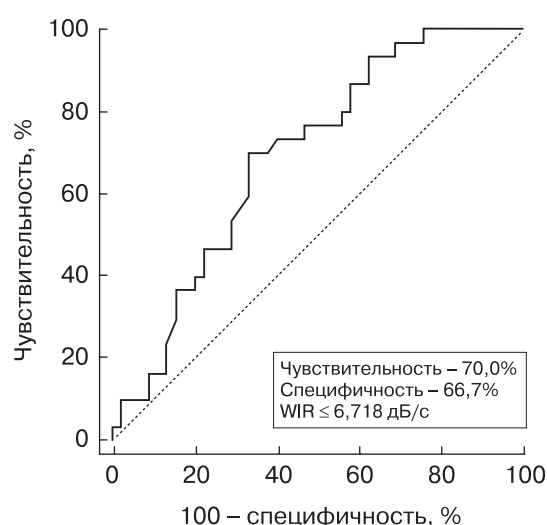


Рис. 4. Информативность параметра RT в диагностике РПЖ (AUC – 0,694).

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве ранних исследований при ТРУЗИ ПЖ с КУ использовался качественный анализ показателей поступления и выведения контрастного препарата Левовист [21, 22] на основе применения доплеровских методик. Одной из первых работ с количественной оценкой данных параметров для диагностики РПЖ было ретроспективное исследование Т.Е. Goossen et al. (2003) [22], куда были включены 29 пациентов, отобранных для радикальной простатэктомии. После введения Левовиста проводилась видеозапись в режиме энергетического доплеровского картирования. При анализе доплеровского отраженного сигнала от изображения ПЖ в наибольшем поперечном срезе были реконструированы кривые “время–интенсивность” с анализом ТТР (с), RT (с), PI (дБ) и T_0 (с) (интервал времени от момента введения ультразвукового контрастного препарата до первого появления сигнала в ROI). 6 из 29 (20,7%) пациентов были исключены из анализа, так как из-за технических трудностей у них не было получено кривых, поддающихся оценке. Было обнаружено, что наиболее точным прогностическим параметром для примерной локализации очагов РПЖ (в левой или в правой доле ПЖ) было минимальное ТТР. Однако следует отметить, что оптимальное пороговое значение этого параметра авторами не указывается, данных о ROC-анализе в работе не приводится. Оценка корреляции между суммой Глисона и количественными показателями контрастирования в исследовании не проводилась [22].

В более поздних работах по выявлению РПЖ исследователи начали использовать ультразвуковой контрастный препарат Соновью и применять режим последовательности контрастных импульсов (contrast pulse sequencing – CPS), которым стали оснащаться ультразвуковые сканеры. С помощью данного режима распознаются и обрабатываются уникальные нелинейные основные и гармонические эхосигналы более высокого порядка, генерируемые ультразвуковым контрастным препаратом. Это позволяет значительно увеличить качество визуализации контрастного препарата в тканях даже при низких значениях MI. Кроме того, на изображение в режиме CPS в оттенках серого меньше влияют артефак-

ты движения. Гармоническая визуализация в режиме CPS более чувствительна при отображении неоваскуляризации, связанной с РПЖ, чем доплеровские методики [23].

Y. Zhu et al. (2010) [23] выполняли ТРУЗИ с КУ препаратом Соновью у 103 пациентов с подозрением на РПЖ перед биопсией ПЖ. У 41 из 103 пациентов был верифицирован РПЖ. Использовались абсолютные количественные показатели: время прибытия (arrival time – AT) – интервал времени от момента введения контрастного препарата, за который сигнал в ROI вырос до 20% от максимального (с); ТТР (с) и PI (дБ). Были продемонстрированы значимые различия по всем трем показателям контрастирования между очагами с отсутствием злокачественного поражения и очагами РПЖ ($P < 0,05$). Отдельно были проанализированы очаги РПЖ, расположенные в периферической зоне. Периферические опухоли высокой степени злокачественности имели более высокую PI и более короткие AT и ТТР, чем опухоли низкой степени злокачественности. Опухоли низкой степени злокачественности в периферической зоне также имели более высокую PI, чем очаги у пациентов без РПЖ ($P = 0,022$). Однако авторы не оценивали информативность данных количественных параметров. В очагах РПЖ периферической зоны авторами были выявлены корреляции между суммой Глисона, с одной стороны, и PI, AT и ТТР – с другой ($r_s = 0,223$ ($P = 0,013$), $-0,335$ ($P < 0,001$) и $-0,351$ ($P < 0,001$) соответственно) [23]. Эти данные сходны с результатами нашего исследования, где также были выявлены положительная корреляция PI и отрицательная корреляция ТТР с суммой Глисона периферических злокачественных очагов ($r_s = 0,378$, $P = 0,0393$ и $r_s = -0,503$, $P = 0,0046$ соответственно).

A.D.J. Baur et al. (2018) [24] в рамках сравнительного анализа ТРУЗИ с КУ и мпМРТ для выявления РПЖ и предсказания его агрессивности обследовали 92 пациентов. При анализе подозрительных очагов периферической зоны из всех параметров кривой “время–интенсивность” только значение ТТР продемонстрировало достоверные различия ($P = 0,05$) между группами доброкачественных очагов и очагов РПЖ. При ROC-анализе тест “ТТР $< 12,86$ с в ди-

агностике РПЖ” чувствительность составила 69,0%, специфичность – 63,3%, предсказательная ценность положительного теста – 64,5%, предсказательная ценность отрицательного теста – 67,9%, AUC – 0,650. Кроме того, при анализе параметров контрастирования периферических очагов параметр TTP продемонстрировал достоверные различия ($P = 0,024$) между подгруппами доброкачественных очагов, РПЖ низкой и средней степени злокачественности (степени 1 и 2 по ISUP [25]) и РПЖ высокой степени злокачественности (степени 3, 4 и 5 по ISUP [25]) [24]. В нашем исследовании не было найдено достоверных различий TTP в очагах РПЖ и неопухолевых очагах, однако другие параметры, отражающие начальную часть кривой (период поступления) (WIR и RT), показали достоверность различий ($P = 0,0026$ и $0,0047$ соответственно) и хорошую информативность (тест “WIR > 2,114 дБ/с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 50,0%, специфичностью 84,4%, предсказательной ценностью положительного теста 68,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 71,7%, AUC 0,706; тест “RT ≤ 6,718 с – РПЖ” – 70,0%, 66,7%, 58,3%, 76,9%, 0,694 соответственно).

В исследовании A. Maheiner et al. (2019) [26] проводилось обследование 158 пациентов в виде количественной оценки ТРУЗИ с КУ. Перед введением SonoVue® всем пациентам выполнялась мпМРТ (3 Тл), включавшая T2-взвешенные изображения и диффузионно-взвешенные изображения у всех пациентов и внутривенное болюсное контрастирование у 62,9% пациентов. Далее при помощи технологии МРТ–ТРУЗИ-фьюжен был отмечен участок с наивысшим баллом PI-RADS. В пределах этой зоны интереса проводились количественный анализ параметров кривой “время–интенсивность” и сопоставление с результатами гистологического исследования прицельного биоптата из данной области. По результатам биопсии, у 47% пациентов был выявлен РПЖ. Авторами анализировались 11 количественных параметров кривой, среди которых значимые различия между очагами РПЖ и не РПЖ имели RT ($P = 0,026$) и TTP ($P = 0,037$). Интересно, что при анализе подгрупп РПЖ (сумма Глисона ≥3+4=7a (≥ISUP-2 [25]) против суммы Глисона 6

(ISUP-1 [25])) были получены сходные результаты: достоверные различия определялись для RT ($P = 0,018$) и TTP ($P = 0,030$) [26]. В нашем исследовании при проведении корреляционного анализа получены аналогичные результаты для временного параметра TTP и суммы Глисона в зоне интереса ($r_s = -0,503$, $P = 0,0046$).

Одним из потенциальных недостатков качественного анализа результатов ТРУЗИ с КУ является субъективная интерпретация исследователем, поэтому крайне важно иметь надежную количественную оценку для лучшей воспроизводимости результатов обследования. По данным вышеупомянутых авторов [22–24, 26] и согласно полученным нами результатам, в первую очередь именно параметры кривой “время–интенсивность”, отражающие период поступления ультразвукового контрастного препарата (RT, TTP, WIR), представляются наиболее информативными в качестве критериев дифференцировки злокачественных и доброкачественных очагов. Выявленные в нашем исследовании корреляции между WIR, TTP и PI, с одной стороны, и суммой Глисона злокачественных очагов – с другой, могут помочь в выявлении клинически значимого РПЖ, что также продемонстрировано ранее в работе [23] на аналогичной связи суммы Глисона с PI, AT и TTP. Следовательно, использование количественной оценки может привести к повышению эффективности прицельных биопсий под контролем ТРУЗИ с КУ и улучшению диагностики РПЖ при помощи ультразвукового исследования.

ВЫВОДЫ

1) Количественный анализ (абсолютные параметры, связанные с периодом поступления ультразвукового контрастного препарата) ТРУЗИ с КУ можно использовать в диагностике РПЖ для характеристики гипоэхогенных участков в периферической зоне с последующей прицельной биопсией.

2) Тест “WIR > 2,114 дБ/с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 50,0%, специфичностью 84,4%, предсказательной ценностью положительного теста 68,2%, предсказательной ценностью отрицательного теста 71,7%, AUC 0,706.

3) Тест “ $RT \leq 6,718$ с – РПЖ” характеризуется чувствительностью 70,0%, специфичностью 66,7%, предсказательной ценностью положительного теста 58,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 76,9%, AUC 0,694.

4) Определяются достоверные корреляции между суммой Глисона и такими абсолютными параметрами ТРУЗИ с КУ, характеризующими период поступления ультразвукового контрастного препарата, как WIR ($r_s = 0,521$, $P = 0,0032$), TTP ($r_s = -0,503$, $P = 0,0046$) и PI ($r_s = 0,378$, $P = 0,0393$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. V. 68. No. 6. P. 394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
- Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2019. 250 с.
- Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on prostate cancer // *EAU Guidelines*, 2020. Режим доступа: // <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>, свободный. Загл. с экрана. 04.04.2020.
- Mai Z., Xiao Y., Yan W., Zhou Y., Zhou Z., Liang Z., Ji Z., Li H. Comparison of lesions detected and undetected by template-guided transperineal saturation prostate biopsy // *BJU Int.* 2018. V. 121. No. 3. P. 415–420. Doi: 10.1111/bju.13977.
- Ploussard G., Salomon L., Xylinas E., Allory Y., Vordos D., Hoznek A., Abbou C.C., de la Taille A. Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance – does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? // *J. Urol.* 2010. V. 183. No. 2. P. 539–544. Doi: 10.1016/j.juro.2009.10.009.
- Loeb S., Bjurlin M.A., Nicholson J., Tammela T.L., Penson D.F., Carter H.B., Carroll P., Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer // *Eur. Urol.* 2014. V. 65. No. 6. P. 1046–1055. Doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.062.
- Prorok P.C., Wright P., Riley T.R., Kramer B.S., Berg C.D., Gohagan J.K. Overall and multiphasic findings of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) randomized cancer screening trial // *Rev. Recent Clin. Trials.* 2018. V. 13. No. 4. P. 257–273. Doi: 10.2174/1574887113666180409153059.
- Willis S.R., van der Meulen J., Valerio M., Miners A., Ahmed H.U., Emberton M. A review of economic evaluations of diagnostic strategies using imaging in men at risk of prostate cancer // *Curr. Opin. Urol.* 2015. V. 25. No. 6. P. 483–489. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000220.
- Walz J. The “PROMIS” of magnetic resonance imaging cost effectiveness in prostate cancer diagnosis? // *Eur. Urol.* 2018. V. 73. No. 1. P. 31–32. Doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.015.
- Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P., Eberhardt S.C., Eggener S.E., Gaitonde K., Haider M.A., Margolis D.J., Marks L.S., Pinto P., Sonn G.A., Taneja S.S. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR // *J. Urol.* 2016. V. 196. No. 6. P. 1613–1618. Doi: 10.1016/j.juro.2016.06.079.
- Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F., Gilja O.H., Saftoiu A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D.A., Cosgrove D., Deganello A., D’Onofrio M., Drudi F.M., Freeman S., Harvey C., Jenssen C., Jung E.M., Klauser A.S., Lassau N., Meloni M.F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H.P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) // *Ultraschall Med.* 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. Doi: 10.1055/a-0586-1107.
- Russo G., Misch M., Scheepens W., De la Rosette J.J., Wijkstra H. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging // *BJU Int.* 2012. V. 110. No. 11. P. E794–E808. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11444.x.
- Miyata Y., Sakai H. Reconsideration of the clinical and histopathological significance of angiogenesis in prostate cancer: usefulness and limitations of microvessel density measurement // *Int. J. Urol.* 2015. V. 22. No. 9. P. 806–815. Doi: 10.1111/iju.12840.
- Erbersdobler A., Isbarn H., Dix K., Steiner I., Schlomm T., Mirlacher M., Sauter G., Haese A. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study // *World J. Urol.* 2010. V. 28. No. 6. P. 687–692. Doi: 10.1007/s00345-009-0471-4.
- Sano F., Terao H., Kawahara T., Miyoshi Y., Sasaki T., Noguchi K., Kubota Y., Uemura H. Contrast-enhanced ultrasonography of the prostate: various imaging findings that indicate prostate cancer // *BJU Int.* 2011. V. 107. No. 9. P. 1404–1410. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09735.x.
- Delgado Oliva F., Arlandis Guzman S., Bonillo García M., Broseta Rico E., Boronat Tormo F. Diagnostic performance of power doppler and ultrasound contrast agents in early imaging-based diagnosis of organ-confined prostate cancer: is it possible to spare cores with contrast-guided biopsy? // *Eur. J. Radiol.* 2016. V. 85. No. 10. P. 1778–1785. Doi: 10.1016/j.ejrad.2016.07.021.
- Qi T.Y., Sun H.G., Li N.F., Feng H., Ding Y.L., Wang X.X. Value of three-section contrast-enhanced transrectal ultrasonography in the detection of prostate cancer // *J. Clin. Ultrasound.* 2017. V. 45. No. 5. P. 304–309. Doi: 10.1002/jcu.22458.

18. Yunkai Z., Yaqing C., Jun J., Tingyue Q., Weiyong L., Yuehong Q., Wenbin G., Lifeng W., Jun Q. Comparison of contrast-enhanced ultrasound targeted biopsy versus standard systematic biopsy for clinically significant prostate cancer detection: results of a prospective cohort study with 1024 patients // *World J. Urol.* 2019. V. 37. No. 5. P. 805–811. Doi: 10.1007/s00345-018-2441-1.
 19. Dietrich C.F., Averkiou M.A., Correas J.M., Lassau N., Leen E., Piscaglia F. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 4. P. 344–351. Doi: 10.1055/s-0032-1313026.
 20. Yang J.C., Tang J., Li Y., Fei X., Shi H. Contrast-enhanced transrectal ultrasound for assessing vascularization of hypoechoic BPH nodules in the transition and peripheral zones: comparison with pathological examination // *Ultrasound Med. Biol.* 2008. V. 34. No. 11. P. 1758–1764. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.04.009.
 21. Eckersley R.J., Sedelaar J.P., Blomley M.J., Wijkstra H., deSouza N.M., Cosgrove D.O., de la Rosette J.J. Quantitative microbubble enhanced transrectal ultrasound as a tool for monitoring hormonal treatment of prostate carcinoma // *Prostate.* 2002. V. 51. No. 4. P. 256–267. Doi: 10.1002/pros.10065.
 22. Goossen T.E., de la Rosette J.J., Hulsbergen-van de Kaa C.A., van Leenders G.J., Wijkstra H. The value of dynamic contrast enhanced power Doppler ultrasound imaging in the localization of prostate cancer // *Eur. Urol.* 2003. V. 43. No. 2. P. 124–131. Doi: 10.1016/s0302-2838(02)00582-1.
 23. Zhu Y., Chen Y., Jiang J., Wang R., Zhou Y., Zhang H. Contrast-enhanced harmonic ultrasonography for the assessment of prostate cancer aggressiveness: a preliminary study // *Korean J. Radiol.* 2010. V. 11. No. 1. P. 75–83. Doi: 10.3348/kjr.2010.11.1.75.
 24. Baur A.D.J., Schwabe J., Rogasch J., Maxeiner A., Penzkofer T., Stephan C., Rudl M., Hamm B., Jung E.M., Fischer T. A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness // *Eur. Radiol.* 2018. V. 28. No. 5. P. 1949–1960. Doi: 10.1007/s00330-017-5192-2.
 25. Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B., Delahunt B., Srigley J.R., Humphrey P.A.; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System // *Am. J. Surg. Pathol.* 2016. V. 40. No. 2. P. 244–252. Doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
 26. Maxeiner A., Fischer T., Schwabe J., Baur A.D.J., Stephan C., Peters R., Slowinski T., von Laffert M., Marticorena Garcia S.R., Hamm B., Jung E.M. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer // *Ultraschall Med.* 2019. V. 40. No. 3. P. 340–348. Doi: 10.1055/a-0594-2093.
- ## REFERENCES
1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. V. 68. No. 6. P. 394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
 2. Malignant tumours in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: National Medical Research Radiological Center, 2018. 250 p. (Document in Russian)
 3. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR– SIOG Guidelines on prostate cancer // *EAU Guidelines*, 2020. Режим доступа: // <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>, свободный. Загл. с экрана. 04.04.2020.
 4. Mai Z., Xiao Y., Yan W., Zhou Y., Zhou Z., Liang Z., Ji Z., Li H. Comparison of lesions detected and undetected by template-guided transperineal saturation prostate biopsy // *BJU Int.* 2018. V. 121. No. 3. P. 415–420. Doi: 10.1111/bju.13977.
 5. Ploussard G., Salomon L., Xylinas E., Allory Y., Vordos D., Hoznek A., Abbou C.C., de la Taille A. Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance – does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? // *J. Urol.* 2010. V. 183. No. 2. P. 539–544. Doi: 10.1016/j.juro.2009.10.009.
 6. Loeb S., Bjurlin M.A., Nicholson J., Tammela T.L., Penson D.F., Carter H.B., Carroll P., Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer // *Eur. Urol.* 2014. V. 65. No. 6. P. 1046–1055. Doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.062.
 7. Prorok P.C., Wright P., Riley T.R., Kramer B.S., Berg C.D., Gohagan J.K. Overall and multiphasic findings of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) randomized cancer screening trial // *Rev. Recent Clin. Trials.* 2018. V. 13. No. 4. P. 257–273. Doi: 10.2174/1574887113666180409153059.
 8. Willis S.R., van der Meulen J., Valerio M., Miners A., Ahmed H.U., Emberton M. A review of economic evaluations of diagnostic strategies using imaging in men at risk of prostate cancer // *Curr. Opin. Urol.* 2015. V. 25. No. 6. P. 483–489. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000220.
 9. Walz J. The “PROMIS” of magnetic resonance imaging cost effectiveness in prostate cancer diagnosis? // *Eur. Urol.* 2018. V. 73. No. 1. P. 31–32. Doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.015.
 10. Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P., Eberhardt S.C., Eggener S.E., Gaitonde K., Haider M.A., Margolis D.J., Marks L.S., Pinto P., Sonn G.A., Taneja S.S. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR // *J. Urol.* 2016. V. 196. No. 6. P. 1613–1618. Doi: 10.1016/j.juro.2016.06.079.
 11. Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F., Gilja O.H., Saftoiu A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D.A., Cosgrove D., Deganello A.,

- D'Onofrio M., Drudi F.M., Freeman S., Harvey C., Jenssen C., Jung E.M., Klauser A.S., Lassau N., Meloni M.F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H.P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) // *Ultraschall Med.* 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. Doi: 10.1055/a-0586-1107.
12. Russo G., Mischi M., Scheepens W., De la Rosette J.J., Wijkstra H. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging // *BJU Int.* 2012. V. 110. No. 11. P. E794–E808. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11444.x.
13. Miyata Y., Sakai H. Reconsideration of the clinical and histopathological significance of angiogenesis in prostate cancer: usefulness and limitations of microvessel density measurement // *Int. J. Urol.* 2015. V. 22. No. 9. P. 806–815. Doi: 10.1111/iju.12840.
14. Erbersdobler A., Isbarn H., Dix K., Steiner I., Schlomm T., Mirlacher M., Sauter G., Haese A. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study // *World J. Urol.* 2010. V. 28. No. 6. P. 687–692. Doi: 10.1007/s00345-009-0471-4.
15. Sano F., Terao H., Kawahara T., Miyoshi Y., Sasaki T., Noguchi K., Kubota Y., Uemura H. Contrast-enhanced ultrasonography of the prostate: various imaging findings that indicate prostate cancer // *BJU Int.* 2011. V. 107. No. 9. P. 1404–1410. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09735.x.
16. Delgado Oliva F., Arlandis Guzman S., Bonillo García M., Broseta Rico E., Boronat Tormo F. Diagnostic performance of power doppler and ultrasound contrast agents in early imaging-based diagnosis of organ-confined prostate cancer: is it possible to spare cores with contrast-guided biopsy? // *Eur. J. Radiol.* 2016. V. 85. No. 10. P. 1778–1785. Doi: 10.1016/j.ejrad.2016.07.021.
17. Qi T.Y., Sun H.G., Li N.F., Feng H., Ding Y.L., Wang X.X. Value of three-section contrast-enhanced transrectal ultrasonography in the detection of prostate cancer // *J. Clin. Ultrasound.* 2017. V. 45. No. 5. P. 304–309. Doi: 10.1002/jcu.22458.
18. Yunkai Z., Yaqing C., Jun J., Tingyue Q., Weiyong L., Yuehong Q., Wenbin G., Lifeng W., Jun Q. Comparison of contrast-enhanced ultrasound targeted biopsy versus standard systematic biopsy for clinically significant prostate cancer detection: results of a prospective cohort study with 1024 patients // *World J. Urol.* 2019. V. 37. No. 5. P. 805–811. Doi: 10.1007/s00345-018-2441-1.
19. Dietrich C.F., Averkiou M.A., Correias J.M., Lassau N., Leen E., Piscaglia F. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 4. P. 344–351. Doi: 10.1055/s-0032-1313026.
20. Yang J.C., Tang J., Li Y., Fei X., Shi H. Contrast-enhanced transrectal ultrasound for assessing vascularization of hypoechoic BPH nodules in the transition and peripheral zones: comparison with pathological examination // *Ultrasound Med. Biol.* 2008. V. 34. No. 11. P. 1758–1764. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.04.009.
21. Eckersley R.J., Sedelaar J.P., Blomley M.J., Wijkstra H., deSouza N.M., Cosgrove D.O., de la Rosette J.J. Quantitative microbubble enhanced transrectal ultrasound as a tool for monitoring hormonal treatment of prostate carcinoma // *Prostate.* 2002. V. 51. No. 4. P. 256–267. Doi: 10.1002/pros.10065.
22. Goossen T.E., de la Rosette J.J., Hulsbergen-van de Kaa C.A., van Leenders G.J., Wijkstra H. The value of dynamic contrast enhanced power Doppler ultrasound imaging in the localization of prostate cancer // *Eur. Urol.* 2003. V. 43. No. 2. P. 124–131. Doi: 10.1016/s0302-2838(02)00582-1.
23. Zhu Y., Chen Y., Jiang J., Wang R., Zhou Y., Zhang H. Contrast-enhanced harmonic ultrasonography for the assessment of prostate cancer aggressiveness: a preliminary study // *Korean J. Radiol.* 2010. V. 11. No. 1. P. 75–83. Doi: 10.3348/kjr.2010.11.1.75.
24. Baur A.D.J., Schwabe J., Rogasch J., Maxeiner A., Penzkofer T., Stephan C., Rudl M., Hamm B., Jung E.M., Fischer T. A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness // *Eur. Radiol.* 2018. V. 28. No. 5. P. 1949–1960. Doi: 10.1007/s00330-017-5192-2.
25. Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B., Delahunt B., Srigley J.R., Humphrey P.A.; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System // *Am. J. Surg. Pathol.* 2016. V. 40. No. 2. P. 244–252. Doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
26. Maxeiner A., Fischer T., Schwabe J., Baur A.D.J., Stephan C., Peters R., Slowinski T., von Laffert M., Marticorena Garcia S.R., Hamm B., Jung E.M. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer // *Ultraschall Med.* 2019. V. 40. No. 3. P. 340–348. Doi: 10.1055/a-0594-2093.

Quantitative contrast enhanced transrectal ultrasound (absolute parameters) in the diagnosis of prostate cancer: preliminary results

A.V. Kadrev^{1,2}, M.D. Mitkova², A.A. Ryazantcev², A.A. Kamalov¹, V.V. Mitkov²

¹ Lomonosov Moscow State University, Medical Research and Educational Center, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

A.V. Kadrev – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department; Researcher, Department of Urology and Andrology, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; Assistant Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. M.D. Mitkova – M.D., Ph.D., Associate Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. A.A. Ryazantcev – M.D., Ph.D., Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. A.A. Kamalov – M.D., Ph.D., Professor, RAS academician, Director, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. V.V. Mitkov – M.D., Ph.D., Professor, Director, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow.

The aim of the study was to identify the most informative absolute quantitative parameters of contrast enhanced transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. The study group consisted of 75 patients with suspected prostate cancer (based on the results of digital rectal examination and/or increased level of total prostate-specific antigen in the presence of suspicious (hypoechoic) foci in the peripheral zone of the prostate on grayscale transrectal ultrasound. In all cases contrast enhanced transrectal ultrasound was performed before the final diagnosis was established. Ultrasound examinations were performed using Epiq 5 (Philips, Netherlands) with high-frequency (4–10 MHz) intracavitary probe. SonoVue (Bracco Swiss S.A., Switzerland) was used as ultrasound contrast agent. Hypoechoic foci – pre-selected regions of interest for quantitative contrast enhanced transrectal ultrasound – were underwent to targeted prostate biopsy. The studied foci were divided into two groups, depending on the results of histological examination: the foci with verified prostate cancer ($n = 30$) (main group with prostate cancer) and foci with absence of prostate cancer ($n = 45$) (control group without prostate cancer). The following parameters of time-intensity curve were analyzed: 1) wash-in rate (WIR), dB/s; 2) time to peak (TTP), s; 3) peak intensity (PI), dB; 4) mean transit time (MTT), s; 5) descending time/2 (DT/2), s; 6) rise time (RT), s. Statistically significant differences of WIR ($P = 0.0026$) and RT ($P = 0.0047$) between the groups were obtained. The test “WIR > 2.114 dB/s – prostate cancer” is characterized by sensitivity of 50.0%, specificity of 84.4%, positive predictive value of 68.2%, negative predictive value of 71.7%, AUC of 0.706. The test “RT ≤ 6.718 s – prostate cancer” is characterized by sensitivity of 70.0%, specificity of 66.7%, positive predictive value of 58.3%, negative predictive value of 76.9%, AUC of 0.694. Statistically significant correlations of the Gleason sum with WIR ($r_s = 0.521$, $P = 0.0032$), TTP ($r_s = -0.503$, $P = 0.0046$), and PI ($r_s = 0.378$, $P = 0.0393$) were obtained. The use of absolute quantitative parameters of contrast-enhanced transrectal ultrasound can improve the efficiency of targeted prostate biopsies.

Key words: contrast-enhanced ultrasound (CEUS), quantitative analysis, perfusion, prostate, prostate cancer.

Citation: Kadrev A.V., Mitkova M.D., Ryazantcev A.A., Kamalov A.A., Mitkov V.V. Quantitative contrast enhanced transrectal ultrasound (absolute parameters) in the diagnosis of prostate cancer: preliminary results // Ultrasound and Functional Diagnostics. 2020. No. 2. P. 13–26.

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-13-26. (Article in Russian)

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-27-33

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в оценке результатов радиочастотной абляции опухоли единственной почки

Я.А. Соловьев, Л.А. Митина, Б.Я. Алексеев, С.О. Степанов,
А.С. Калпинский, А.Н. Востров

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии”
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Представлено клиническое наблюдение контроля процедуры радиочастотной абляции опухоли единственной почки с помощью ультразвукового исследования с контрастным усилением. У пациента N., 49 лет, диагностирован первично-множественный метастатический рак. В 2010 г. проведена радикальная нефрэктомия правой почки (рак правой почки, pT2N0M0, II стадия), в июне 2016 г. – радиочастотная абляция опухоли левой почки (рак левой почки, cT1N0M0, I стадия). В сентябре 2016 г. (через 3 мес после радиочастотной абляции) проведено контрольное ультразвуковое исследование с контрастным усилением, которое продемонстрировало

отсутствие контрастирования зоны абляции на протяжении артериальной и венозной фаз контрастирования паренхимы левой почки. В декабре 2016 г. (через 6 мес после радиочастотной абляции) данные ультразвукового исследования с контрастным усилением были подтверждены результатами компьютерной томографии с контрастированием. Представленное наблюдение демонстрирует возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в качестве метода оценки результатов радиочастотной абляции опухолей почки, которое в перспективе можно рассматривать в качестве альтернативы компьютерной томографии с контрасти-

Я.А. Соловьев – аспирант Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Л.А. Митина – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Б.Я. Алексеев – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. С.О. Степанов – д.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.С. Калпинский – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.Н. Востров – к.м.н., старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 125284 г. Москва, 2-й Боткинский проезд, МНИОИ им. П.А. Герцена, отделение ультразвуковой диагностики. Соловьев Ян Александрович. Тел.: +7 (962) 962-16-22. E-mail: yan.solovlev@mail.ru

рованием и магнитно-резонансной томографии с контрастированием при невозможности выполнения этих методов.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ), радиочастотная абляция, опухоль почки, остаточная опухоль, первично-множественный рак, метастатический рак.

Цитирование: Соловьев Я.А., Митина Л.А., Алексеев Б.Я., Степанов С.О., Калпинский А.С., Востров А.Н. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в оценке результатов радиочастотной абляции опухоли единственной почки // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 2. С. 27–33.
DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-27-33.

По данным на 2018 г. [1], рак почки занимает 2-е место среди других онкологических заболеваний мочеполовой системы в России у лиц мужского пола, занимая в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения 8-е место вместе с раком мочевого пузыря (рак почки – 4,7%, рак мочевого пузыря – 4,7%). У лиц женского пола рак почки не входит в первую десятку в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения [1]. Показатель впервые выявленных образований почек увеличивается в том числе благодаря активному внедрению новых диагностических методов [2].

“Золотым” стандартом лечения рака почки является хирургическое вмешательство. У некоторых пациентов данное вмешательство невозможно выполнить. Основными противопоказаниями для проведения хирургического вмешательства являются единственная почка, тяжелые соматические сопутствующие заболевания, высокий риск послеоперационных осложнений [3, 4].

Резекция почки – это современный стандарт в лечении рака почки в стадии T1a. К сожалению, эту операцию невозможно выполнить пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Поэтому в современных условиях все больше предпочтение отдают малоинвазивным вмешатель-

ствам. Наиболее часто применяются радиочастотная абляция (РЧА), криоабляция и микроволновая абляция. Среди малоинвазивных вмешательств чаще используются РЧА или РЧА с суперселективной эмболизацией [5, 6].

РЧА является малоинвазивным и преимущественно более безопасным методом лечения в сравнении с резекцией почки [7, 8] в связи с низким риском послеоперационных осложнений на фоне сопоставимых результатов. В настоящее время РЧА проводят под местной анестезией под контролем ультразвукового исследования, что еще больше снижает риск осложнений [8–10].

Немаловажную роль играет предоперационная и послеоперационная диагностика. Первым диагностическим звеном в диагностике опухолей почек выступает ультразвуковое исследование. Уточняющие методы обследования, такие как компьютерная томография (КТ) с контрастированием и магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием, дополняют общую картину о распространении опухоли. КТ с контрастированием является “золотым” стандартом предоперационной и послеоперационной диагностики рака почки. Однако некоторым пациентам невозможно выполнить это исследование из-за наличия тяжелых соматических заболеваний, склонности к аллергическим реакциям, высокого риска развития почечной или печеночной недостаточности [11]. Альтернативной КТ с контрастированием выступает не менее точный метод – МРТ с контрастированием. Но и здесь есть свои ограничения, не позволяющие проводить его всем больным. Например, проведение МРТ невозможно пациентам с установленными металлическими артропротезами, пациентам с кардиостимуляторами [12–14].

Ультразвуковое исследование продолжает развиваться в техническом и научном направлениях. Усовершенствуются аппараты, улучшается качество изображения, накапливается опыт врачей. В последние годы для улучшения диагностики заболеваний почек используют ультразвуковые контрастные препараты. Преимуществом ультразвуковых контрастных препаратов является отсутствие нефротоксичности, что важно для пациентов с единственной почкой или со сниженной функцией почек [15].

Ультразвуковые контрастные препараты позволяют в режиме реального времени оценить кровоснабжение почки и различных образований с четкой оценкой их границ и степени вовлечения структур почки, что дает возможность хирургам оценить степень вмешательства, визуализировать тромбы в почечных сосудах [14]. Также при использовании ультразвуковых контрастных препаратов можно проводить контроль после малоинвазивных вмешательств (РЧА, криоабляции, микроволновой абляции), что очень важно при ведении пациентов с аллергическими реакциями, тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями, не позволяющими использовать контрастные препараты, применяемые при КТ и МРТ [12, 16].

Не менее важным плюсом выступает достаточная простота исполнения ультразвукового исследования с контрастным усилением. Для выполнения данного исследования необходимо произвести предварительную визуализацию места исследования, чтобы установить лучшее положение датчика для оптимальной визуализации зоны интереса. После введения ультразвукового контрастного препарата исследование длится около 5 мин [17, 18]. Если речь идет о контроле малоинвазивного лечения, оцениваются поступление и вымывание ультразвукового контрастного препарата из опухоли после абляции [17].

РЧА широко применяют для лечения небольших опухолей почек у пациентов, которым невозможно выполнить хирургическое лечение. РЧА проводят амбулаторно или в стационаре одного дня. Во время этой процедуры в центр опухоли подводят зонд. Затем через этот зонд подают высокочастотный переменный ток, который выпускается из электрода на кончике зонда. Нагревание тканей с развитием коагуляционного некроза с развитием клеточной смерти наступает после того, как температура превысит 48–50 °С. Размер зоны некроза напрямую зависит от времени проведения РЧА и температуры [14, 19].

После проведения абляции с помощью ультразвукового исследования с контрастным усилением можно оценить зону абляции. При удовлетворительном лечении зона абляции не контрастируется [12, 20, 21]. В случае контрастирования ткани опухоли

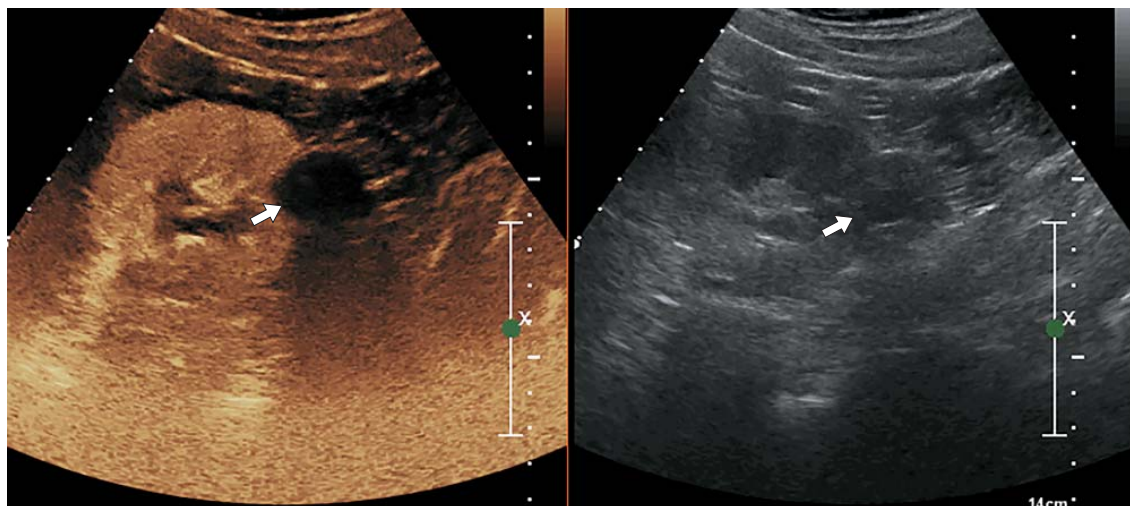
можно повторно обработать остаточную ткань [15, 20].

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением возможно проводить также для контроля результатов РЧА в отдаленные сроки. Так, С. Hoeffel et al. [22] сообщили о результатах исследования 43 пациентов, которым была выполнена РЧА с последующим проведением ультразвукового исследования с контрастным усилением, КТ с контрастированием и МРТ контрастированием через 24 ч и 6 нед после процедуры. Авторы сообщили о сопоставимой с КТ и МРТ специфичности при чувствительности 64 и 79% в разные сроки соответственно [22].

Приводим собственное клиническое наблюдение контроля процедуры РЧА опухоли единственной почки с помощью ультразвукового исследования с контрастным усилением.

Пациент N., 49 лет, обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) для прохождения динамического обследования через 3 мес после РЧА опухоли единственной почки в сентябре 2016 г.

Из анамнеза известно, что в 2010 г. пациенту проведена радикальная нефрэктомия по поводу диагноза “рак правой почки, pT2N0M0, II стадия”. В 2016 г. пациент повторно госпитализирован с жалобами на периодическое появление дискомфорта (тянущих болей) в левой поясничной области. После проведения ультразвукового исследования левой почки и забрюшинного пространства, КТ с контрастированием и биопсии опухоли почки был выставлен основной диагноз “первично-множественный метакхронный рак: 1) рак правой почки, pT2N0M0, II стадия, состояние после нефрэктомии от 2010 г.; 2) рак левой почки, cT1N0M0, I стадия”. Размеры опухоли в области нижнего сегмента левой почки при ультразвуковом исследовании – 19 × 16 × 18 мм, при КТ с контрастированием – 18 × 17 × 16 мм. Принимая во внимание основной диагноз, молодой возраст пациента и наличие единственной почки, принято решение о проведении малоинвазивного лечения в объеме РЧА опухоли единственной левой почки.



Ультразвуковое исследование единственной левой почки через 3 мес после оптимально проведенной РЧА. Слева стрелкой указана зона абляции в фазу поступления ультразвукового контрастного препарата в паренхиму почки. Зона абляции не контрастируется. Справа стрелкой указана зона абляции в В-режиме.

14.06.2016 г. пациенту выполнена РЧА опухоли единственной левой почки. Послеоперационный период протекал гладко. Больной выписан на 8-е сутки с окончательным основным диагнозом “первично-множественный метастатический рак: 1) рак правой почки, pT2N0M0, II стадия, состояние после нефрэктомии от 2010 г.; 2) рак левой почки, cT1N0M0, I стадия, состояние после РЧА от 14.06.2016 г.”.

Принимая во внимание основной диагноз, риски возможного развития осложнений, наличие одной почки, после проведенного малоинвазивного лечения по согласованию с онкоурологом в сентябре 2016 г. было принято решение о проведении ультразвукового исследования с контрастным усилением.

До начала исследования у пациента был уточнен аллергический анамнез. После сбора данных пациент заполнил форму информированного согласия. До процедуры был установлен катетер 20G в периферическую вену на левой руке.

Ультразвуковое исследование почек выполнялось на аппарате Epiq 7 (Philips, Нидерланды) с использованием широкополосного абдоминального конвексного датчика 1–5 МГц. Сначала проводилось стандартное исследование левой почки, затем – ультразвуковое исследование левой почки с использованием ультразвукового контрастного препарата Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) (2,5 мл) и программного обеспечения QLAB (Philips, Нидерланды) по методике, описанной ранее [18].

Во время ультразвукового исследования с контрастным усилением пациенту рекомендовано успокоиться, уменьшить глубину дыхательных движений. Первоначально пациенту провели серошкальную эхографию для выбора наиболее оптимального положения датчика над зоной интереса. Далее включался специальный режим с двумя изображениями (контрастный режим и В-режим). Сначала пациенту ввели 2,5 мл Соновью, затем – 5 мл 0,9%-го раствора NaCl [18]. Проводился качественный анализ ультразвукового исследования с контрастным усилением. Оценивалось поступление ультразвукового контрастного препарата в зону абляции, которая предварительно была визуализирована в В-режиме.

В В-режиме в нижнем сегменте единственной левой почки определяется образование размерами 23 × 22 × 25 мм (состояние после РЧА). При введении ультразвукового контрастного препарата на 18-й секунде произошло контрастирование паренхимы левой почки. На 161-й секунде произошло вымывание ультразвукового контрастного препарата из паренхимы левой почки. На протяжении всего исследования зона абляции не контрастировалась – ультразвуковой контрастный препарат в зону абляции не поступал (рисунок). Принимая во внимание отсутствие контрастирования в месте проведения РЧА, можно констатировать оптимально выполненное лечение.

В декабре 2016 г. (через 6 мес после РЧА и 3 мес после ультразвукового исследования

с контрастным усилением) пациенту выполнена КТ с контрастированием, которая подтвердила ультразвуковое заключение – признаки кровоснабжения зоны абляции не получены.

При проведении ультразвукового исследования с контрастным усилением через 3 мес после РЧА опухоли единственной левой почки в месте малоинвазивного лечения данных за рецидив или остаточную ткань не обнаружено. Представленное наблюдение демонстрирует возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в качестве метода оценки результатов РЧА опухолей почки, которое в перспективе можно рассматривать в качестве альтернативы КТ с контрастированием и МРТ с контрастированием при невозможности выполнения этих методов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2019. 250 с.
2. Носов А.К., Лушина П.А. Анализ заболеваемости и смертности от рака почки в России и Санкт-Петербурге // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16. № 5. С. 95–103. Doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-95-103.
3. Miller D.C., Ruterbusch J., Colt J.S., Davis F.G., Linehan W.M., Chow W.H., Schwartz K. Contemporary clinical epidemiology of renal cell carcinoma: insight from a population based case-control study // J. Urol. 2010. V. 184. No. 6. P. 2254–2258. Doi: 10.1016/j.juro.2010.08.018.
4. Rini B.I., Campbell S.C., Escudier B. Renal cell carcinoma // Lancet. 2009. V. 373. No. 9669. P. 1119–1132. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)60229-4.
5. Yin X., Cui L., Li F., Qi S., Yin Z., Gao J. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in treating small renal tumors: a systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2015. V. 94. No. 50. P. e2255. Doi: 10.1097/MD.0000000000002255.
6. Jasinski M., Siekiera J., Chlosta P., Mikolajczak W., Drewa T. Radiofrequency ablation of small renal masses as an alternative to nephron-sparing surgery: preliminary results // Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne. 2011. V. 6. No. 4. P. 242–245. Doi: 10.5114/wiitm.2011.26259.
7. Pan X.W., Cui X.M., Huang H., Huang Y., Li L., Wang Z.J., Qu F.J., Gao Y., Cui X.G., Xu D.F. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for treatment of renal masses: a systematic review and meta-analysis // Kaohsiung J. Med. Sci. 2015. V. 31. No. 12. P. 649–658. Doi: 10.1016/j.kjms.2015.09.007.
8. Sonmez M.G., Kara C. The effect of zero-ischaemia laparoscopic minimally invasive partial nephrectomy using the modified sequential preplaced suture renorrhaphy technique on long-term renal functions // Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne. 2017. V. 12. No. 3. P. 257–263. Doi: 10.5114/wiitm.2017.67136.
9. Ginzburg S., Tomaszewski J.J., Kutikov A. Focal ablation therapy for renal cancer in the era of active surveillance and minimally invasive partial nephrectomy // Nat. Rev. Urol. 2017. V. 14. No. 11. P. 669–682. Doi: 10.1038/nrurol.2017.143.
10. Cheng X., Gan W., Xu L., Yao L., Qu F., Zhang G., Li X., Guo H. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation treatment for renal clear cell carcinoma // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2014. V. 52. No. 11. P. 856–860.
11. Zeccolini G., Del Biondo D., Cicero C., Casarin A., Guarise A., Celia A. Comparison of Contrast-Enhanced Ultrasound Scan (CEUS) and MRI in the follow-up of cryoablation for small renal tumors. Experience on 25 cases // Urologia. 2014. V. 81. Suppl. 23. P. S1–S8. Doi: 10.5301/RU.2014.11986.
12. Meloni M.F., Bertolotto M., Alberzoni C., Lazzaroni S., Filice C., Livraghi T., Ferraioli G. Follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: contrast-enhanced sonography versus contrast-enhanced CT or MRI // Am. J. Roentgenol. 2008. V. 191. No. 4. P. 1233–1238. Doi: 10.2214/AJR.07.3238.
13. Robbin M.L., Lockhart M.E., Barr R.G. Renal imaging with ultrasound contrast: current status // Radiol. Clin. North Am. 2003. V. 41. No. 5. P. 963–978. Doi: 10.1016/S0033-8389(03)00070-8.
14. Salvaggio G., Campisi A., Lo Greco V., Cannella I., Meloni M.F., Caruso G. Evaluation of posttreatment response of hepatocellular carcinoma: comparison of ultrasonography with second-generation ultrasound contrast agent and multidetector CT // Abdom. Imaging. 2010. V. 35. No. 4. P. 447–453. Doi: 10.1007/s00261-009-9551-6.
15. Zhang S., Wang X.Q., Xin X.J., Xu Y. Value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the differential diagnosis between benign and malignant renal neoplasms // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2013. V. 35. No. 5. P. 382–385. Doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.05.013.
16. Quaia E., Bertolotto M., Cioffi V., Rossi A., Baratella E., Pizzolato R., Cov M.A. Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses // Am. J. Roentgenol. 2008. V. 191. No. 4. P. 1239–1249. Doi: 10.2214/AJR.07.3546.
17. Thaïss W.M., Bedke J., Kruck S., Spira D., Stenzl A., Nikolaou K., Horger M., Kaufmann S. Can contrast-enhanced ultrasound and acoustic radiation force impulse imaging characterize CT-in-determinate renal masses? A prospective evaluation with histological confirmation // World J. Urol. 2019. V. 37. No. 7. P. 1339–1346. Doi: 10.1007/s00345-018-2520-3.

18. Соловьев Я.А., Митина Л.А., Митькова М.Д. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей почек // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 4. С. 46–64.
 19. Boss A., Clasen S., Kuczyk M., Schick F., Pereira P.L. Image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma // *Eur. Radiol.* 2007. V. 17. No. 3. P. 725–733. Doi: 10.1007/s00330-006-0415-y.
 20. Kong W.T., Zhang W.W., Guo H.Q., Qiu J.L., Tang M., Jiang Z.M., Shen Y., Li X.G., Zhang S.W. Application of contrast-enhanced ultrasonography after radiofrequency ablation for renal cell carcinoma: is it sufficient for assessment of therapeutic response? // *Abdom. Imaging.* 2011. V. 36. No. 3. P. 342–347. Doi: 10.1007/s00261-010-9665-x.
 21. Jamis-Dow C.A., Choyke P.L., Jennings S.B., Linehan W.M., Thakore K.N., Walther M.M. Small (≤ 3 -cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation // *Radiology.* 1996. V. 198. No. 3. P. 785–788. Doi: 10.1148/radiology.198.3.8628872.
 22. Hoeffel C., Pousset M., Timsit M.O., Elie C., Mejean A., Merran S., Tranquart F., Khairoune A., Joly D., Richard S., Helenon O., Correas J.M. Radiofrequency ablation of renal tumours: diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for early detection of residual tumour // *Eur. Radiol.* 2010. V. 20. No. 8. P. 1812–1821. Doi: 10.1007/s00330-010-1742-6.
- ## REFERENCES
1. Malignant tumours in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: National Medical Research Radiological Center, 2019. 250 p. (Document in Russian)
 2. Nosov A.K., Lushina P.A. Kidney cancer incidence and mortality in Russia and Saint-Petersburg // *Siberian Journal of Oncology.* 2017. V. 16. No. 5. P. 95–103. Doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-95-103. (Article in Russian)
 3. Miller D.C., Ruterbusch J., Colt J.S., Davis F.G., Linehan W.M., Chow W.H., Schwartz K. Contemporary clinical epidemiology of renal cell carcinoma: insight from a population based case-control study // *J. Urol.* 2010. V. 184. No. 6. P. 2254–2258. Doi: 10.1016/j.juro.2010.08.018.
 4. Rini B.I., Campbell S.C., Escudier B. Renal cell carcinoma // *Lancet.* 2009. V. 373. No. 9669. P. 1119–1132. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)60229-4.
 5. Yin X., Cui L., Li F., Qi S., Yin Z., Gao J. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in treating small renal tumors: a systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2015. V. 94. No. 50. P. e2255. Doi: 10.1097/MD.0000000000002255.
 6. Jasinski M., Siekiera J., Chlosta P., Mikolajczak W., Drewa T. Radiofrequency ablation of small renal masses as an alternative to nephron-sparing surgery: preliminary results // *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.* 2011. V. 6. No. 4. P. 242–245. Doi: 10.5114/wiitm.2011.26259.
 7. Pan X.W., Cui X.M., Huang H., Huang Y., Li L., Wang Z.J., Qu F.J., Gao Y., Cui X.G., Xu D.F. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for treatment of renal masses: a systematic review and meta-analysis // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2015. V. 31. No. 12. P. 649–658. Doi: 10.1016/j.kjms.2015.09.007.
 8. Sonmez M.G., Kara C. The effect of zero-ischaemia laparoscopic minimally invasive partial nephrectomy using the modified sequential preplaced suture renorrhaphy technique on long-term renal functions // *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.* 2017. V. 12. No. 3. P. 257–263. Doi: 10.5114/wiitm.2017.67136.
 9. Ginzburg S., Tomaszewski J.J., Kutikov A. Focal ablation therapy for renal cancer in the era of active surveillance and minimally invasive partial nephrectomy // *Nat. Rev. Urol.* 2017. V. 14. No. 11. P. 669–682. Doi: 10.1038/nrur.2017.143.
 10. Cheng X., Gan W., Xu L., Yao L., Qu F., Zhang G., Li X., Guo H. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation treatment for renal clear cell carcinoma // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2014. V. 52. No. 11. P. 856–860.
 11. Zeccolini G., Del Biondo D., Cicero C., Casarin A., Guarise A., Celia A. Comparison of Contrast-Enhanced Ultrasound Scan (CEUS) and MRI in the follow-up of cryoablation for small renal tumors. Experience on 25 cases // *Urologia.* 2014. V. 81. Suppl. 23. P. S1–S8. Doi: 10.5301/RU.2014.11986.
 12. Meloni M.F., Bertolotto M., Alberzoni C., Lazzaroni S., Filice C., Livraghi T., Ferraioli G. Follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: contrast-enhanced sonography versus contrast-enhanced CT or MRI // *Am. J. Roentgenol.* 2008. V. 191. No. 4. P. 1233–1238. Doi: 10.2214/AJR.07.3238.
 13. Robbin M.L., Lockhart M.E., Barr R.G. Renal imaging with ultrasound contrast: current status // *Radiol. Clin. North Am.* 2003. V. 41. No. 5. P. 963–978. Doi: 10.1016/S0033-8389(03)00070-8.
 14. Salvaggio G., Campisi A., Lo Greco V., Cannella I., Meloni M.F., Caruso G. Evaluation of posttreatment response of hepatocellular carcinoma: comparison of ultrasonography with second-generation ultrasound contrast agent and multidetector CT // *Abdom. Imaging.* 2010. V. 35. No. 4. P. 447–453. Doi: 10.1007/s00261-009-9551-6.
 15. Zhang S., Wang X.Q., Xin X.J., Xu Y. Value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the differential diagnosis between benign and malignant renal neoplasms // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2013. V. 35. No. 5. P. 382–385. Doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.05.013.
 16. Quaia E., Bertolotto M., Cioffi V., Rossi A., Baratella E., Pizzolato R., Cov M.A. Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses // *Am. J. Roentgenol.* 2008. V. 191. No. 4. P. 1239–1249. Doi: 10.2214/AJR.07.3546.
 17. Thaïss W.M., Bedke J., Kruck S., Spira D., Stenzl A., Nikolaou K., Horger M., Kaufmann S. Can contrast-enhanced ultrasound and acoustic radiation force impulse imaging characterize CT-in-

- determinate renal masses? A prospective evaluation with histological confirmation // *World J. Urol.* 2019. V. 37. No. 7. P. 1339–1346. Doi: 10.1007/s00345-018-2520-3.
18. Solovev Ya.A., Mitina L.A., Mitkova M.D. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in differential diagnosis of benign and malignant renal tumors // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2018. No. 4. P. 46–64. (Article in Russian)
 19. Boss A., Clasen S., Kuczyk M., Schick F., Pereira P.L. Image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma // *Eur. Radiol.* 2007. V. 17. No. 3. P. 725–733. Doi: 10.1007/s00330-006-0415-y.
 20. Kong W.T., Zhang W.W., Guo H.Q., Qiu J.L., Tang M., Jiang Z.M., Shen Y., Li X.G., Zhang S.W. Application of contrast-enhanced ultrasonography after radiofrequency ablation for renal cell carcinoma: is it sufficient for assessment of therapeutic response? // *Abdom. Imaging.* 2011. V. 36. No. 3. P. 342–347. Doi: 10.1007/s00261-010-9665-x.
 21. Jamis-Dow C.A., Choyke P.L., Jennings S.B., Linehan W.M., Thakore K.N., Walther M.M. Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation // *Radiology.* 1996. V. 198. No. 3. P. 785–788. Doi: 10.1148/radiology.198.3.8628872.
 22. Hoeffel C., Pousset M., Timsit M.O., Elie C., Mejean A., Merran S., Tranquart F., Khairoune A., Joly D., Richard S., Helenon O., Correas J.M. Radiofrequency ablation of renal tumours: diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for early detection of residual tumour // *Eur. Radiol.* 2010. V. 20. No. 8. P. 1812–1821. Doi: 10.1007/s00330-010-1742-6.

Contrast-enhanced ultrasound in renal tumor radiofrequency ablation assessment

Ya.A. Solovev, L.A. Mitina, B.Ya. Alekseev, S.O. Stepanov, A.S. Kalpinskiy, A.N. Vostrov
National Medical Research Radiological Center, Moscow

Ya.A. Solovev – M.D., Ph.D. fellow, National Medical Research Radiological Center, Moscow. L.A. Mitina – M.D., Ph.D., Leading Researcher, Ultrasound Diagnostics Department, National Medical Research Radiological Center, Moscow. B.Ya. Alekseev – M.D., Ph.D., Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Radiological Center, Moscow. S.O. Stepanov – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department, National Medical Research Radiological Center, Moscow. A.S. Kalpinskiy – M.D., Ph.D., Senior Researcher, Department of Oncologic Urology, National Medical Research Radiological Center, Moscow. A.N. Vostrov – M.D., Ph.D., Senior Researcher, Ultrasound Diagnostics Department, National Medical Research Radiological Center, Moscow.

Clinical case of follow up after radiofrequency ablation of tumor in solitary kidney by contrast-enhanced ultrasound is presented. A metachronous multiple primary cancer was diagnosed in patient N., 49 years old. A right radical nephrectomy (right kidney cancer, pT2N0M0, stage II) was performed in 2010, and a radiofrequency ablation of tumor in solitary left kidney (left kidney cancer, cT1N0M0, stage I) – in June 2016. The contrast-enhanced ultrasound control examination, performed in September 2016 (in 3 months after radiofrequency ablation), demonstrated nonenhancing ablation area during the arterial and venous phases. The contrast-enhanced ultrasound findings confirmed by contrast-enhanced computed tomography in December 2016 (in 6 months after radiofrequency ablation). The presented clinical case demonstrates the contrast-enhanced ultrasound value in the assessment of radiofrequency ablation of renal tumors.

Key words: *contrast-enhanced ultrasound (CEUS), radiofrequency ablation, renal tumor, residual tumor, multiple primary cancers, metachronous cancer.*

Citation: *Solovev Ya.A., Mitina L.A., Alekseev B.Ya., Stepanov S.O., Kalpinskiy A.S., Vostrov A.N. Contrast-enhanced ultrasound in renal tumor radiofrequency ablation assessment // Ultrasound and Functional Diagnostics. 2020. No. 2. P. 27–33. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-27-33. (Article in Russian)*

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-34-47

Повышение эффективности ультразвуковой диагностики в прогнозировании рождения маловесного для гестационного возраста доношенного ребенка

Т.А. Ярыгина¹, Р.С. Батаева^{2, 3}, А.И. Гус¹

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

³ ООО “Центр медицины плода МЕДИКА”, г. Москва

Цель исследования – оценка возможностей прогнозирования рождения маловесного для гестационного возраста доношенного ребенка по результатам ультразвукового исследования в третьем триместре беременности. Осуществлен ретроспективный анализ результатов обследования 1 151 одноплодной беременности с анатомически здоровым плодом, проведенного в 2015–2017 гг. в сроки 11^{+1} – 13^{+6} нед, 30^{+0} – 33^{+6} нед и 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности. Срок беременности устанавливался по копчико-теменному размеру плода в сроки 11^{+1} – 13^{+6} нед беременности. При

ультразвуковом исследовании в третьем триместре беременности расчет предполагаемой массы плода проводился по формуле Hadlock с учетом бипариетального размера, окружности головы и живота, длины бедра плода. Основным изучаемым исходом была масса доношенного новорожденного <10-го перцентиля. 1 087 (94,44%) беременностей закончились рождением ребенка массой $\geq$ 10-го перцентиля: данные случаи были отнесены к группе сравнения. 64 (5,56%) случая с массой доношенного новорожденного <10-го перцентиля составили группу исследования (маловесные для

Т.А. Ярыгина – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Р.С. Батаева – к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач ООО “Центр медицины плода МЕДИКА”, г. Москва. А.И. Гус – д.м.н., профессор, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики. Ярыгина Тамара Александровна. Тел.: +7 (495) 531-44-44. E-mail: chermashe@yandex.ru

гестационного возраста). ROC-анализ установил хорошее качество модели прогнозирования рождения доношенного маловесного для гестационного возраста ребенка на основании показателей предполагаемой массы плода как при исследовании в сроки 30^{+0} – 33^{+6} нед беременности ($AUC = 0,830$, 95%-й доверительный интервал – $0,760$ – $0,902$), так и в сроки 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности ($AUC = 0,888$, 95%-й доверительный интервал – $0,818$ – $0,958$). При проведении ультразвукового исследования в 30–34 нед беременности для достижения эффективного прогнозирования рождения доношенного маловесного для гестационного возраста ребенка с выбранной чувствительностью 80% пациенткам с предполагаемой массой плода менее 42-го перцентиля может быть предложено повторное исследование в 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности. В случае выявления предполагаемой массы плода менее 23-го перцентиля при повторном исследовании беременная может быть

отнесена к группе высокого риска рождения доношенного маловесного для гестационного возраста ребенка с повышенной вероятностью перинатальных осложнений. Повышение дородового выявления беременных с высоким риском рождения доношенного маловесного для гестационного возраста ребенка может быть достигнуто за счет проведения ультразвукового исследования в более поздние сроки беременности.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, предполагаемая масса плода, маловесный для гестационного возраста, доношенный новорожденный.

Цитирование: Ярыгина Т.А., Батаева Р.С., Гус А.И. Повышение эффективности ультразвуковой диагностики в прогнозировании рождения маловесного для гестационного возраста доношенного ребенка // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 2. С. 34–47.

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-34-47.

ВВЕДЕНИЕ

Новорожденные, маловесные для гестационного возраста (МГВ), находятся в группе высокого риска по неонатальной заболеваемости [1], смертности [2], развитию поздних неврологических [1, 3], кардиоваскулярных [4, 5], офтальмологических [6], гастроинтестинальных [7] осложнений, оказывающих негативное влияние на качество и продолжительность их предстоящей жизни.

Необходимость прогнозирования рождения МГВ ребенка обусловлена ассоциированными с маловесностью высокими рисками антенатальной гибели, развития гипоксических осложнений и неблагоприятных исходов беременности [2, 8, 9], которые могут быть предотвращены за счет дополнительного контроля за ростом и функциональным состоянием плода и коррекции акушерской тактики по полученным результатам исследований [2, 10, 11].

В Российской Федерации среди МГВ новорожденных доношенные дети составляют более 85% (84 225/98 262 случая в 2018 г.) [12]. При этом возможности раннего прогнозирования этого состояния в первом

триместре беременности довольно низкие [13–15]. В связи с чем актуальным остается поиск эффективного способа выявления беременных группы высокого риска в третьем триместре беременности, основным инструментом которого является ультразвуковая фетометрия [16–18].

В отличие от ряда зарубежных клинических рекомендаций [19, 20], указывающих на необходимость проведения ультразвукового исследования в третьем триместре беременности только у пациенток группы высокого риска задержки роста плода, в Российской Федерации [21] скрининговое ультразвуковое исследование должно проводиться трехкратно всем беременным в сроках беременности 11–14 нед, 18–21 нед и 30–34 нед. Однако, согласно результатам зарубежных публикаций [16, 17, 22], эффективность прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка по результатам исследования в данные сроки беременности является очень низкой.

Одной из первых публикаций, посвященных поиску оптимального гестационного срока для ультразвукового исследования в третьем триместре беременности,

было проспективное наблюдение за 7 792 беременными, проведенное A.P. Souka et al. (2013) [17]. Результаты работы выявили значительно большую эффективность обследования, проведенного в сроки 34–37 нед беременности, в сравнении с таковыми в сроки 30⁺⁰–33⁺⁶ нед [17].

Несколько позже аналогичные результаты были получены в ряде других исследований [16, 18, 23], а также в недавно опубликованном проспективном исследовании A. Ciobanu et al. (2019) [24], включавшем более 20 000 беременных. Указанные авторы установили значительно более высокую точность прогнозирования рождения МГВ ребенка при сроках проведения ультразвукового исследования в 35⁺⁰–36⁺⁶ нед по сравнению со сроками 31⁺⁰–33⁺⁶ нед при использовании в качестве основного метода фетометрической оценки показателя предполагаемой массы плода (ПМП) [24], а не окружности живота плода – критерия, который также нередко является ведущим в определении нормальности темпов роста плода [25, 26].

Анализ результатов исследований более 5 000 беременных, проведенный A. Namtami et al. (2018) [27], показал, что среди 70 различных формул определения ПМП результаты, полученные с использованием формулы E.P. Hadlock et al. (1985) [28], учитывающей окружность головы, окружность живота и длину бедра плода, наиболее точно совпадали с массой тела ребенка при рождении.

Самым распространенным современным критерием определения соответствия ПМП сроку беременности является оценка процентильных значений [7, 27, 29]. Учитывая быструю динамику прироста массы плода, использование процентильных, а не абсолютных значений (г) ПМП позволяет сравнивать результаты исследований, проведенных в различные сроки беременности.

В Российской Федерации анализ эффективности ультразвукового исследования в прогнозировании рождения доношенного МГВ ребенка в безвыборочной популяции до настоящего времени не проводился.

Целью настоящего исследования явилась оценка возможностей прогнозирования рождения МГВ доношенного ребенка по результатам ультразвукового исследования в третьем триместре беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами был осуществлен ретроспективный безвыборочный анализ результатов обследования 1 263 беременных, проведенного в амбулаторных условиях в ООО “Центр медицины плода МЕДИКА” (г. Москва) в 2015–2017 гг. в сроки 11⁺¹–13⁺⁶ нед, 30⁺⁰–33⁺⁶ нед и 35⁺⁰–36⁺⁶ нед беременности.

Критериями включения были: одноплодная беременность, закончившаяся родами в сроке ≥ 37 нед беременности; живой плод в полости матки на момент выполнения исследования; отсутствие данных о генетической и структурной патологии плода на момент проведения ультразвукового исследования; информированное согласие пациентки на участие в исследовании с предоставлением данных об исходах беременности, состоянии новорожденного.

Критерии исключения – многоплодная беременность; врожденные пороки развития и хромосомные аномалии плода/новорожденного; преждевременные (до 37 нед беременности) роды, несогласие пациентки с участием в исследовании.

Ранний пренатальный скрининг проводился в полном соответствии с алгоритмом Fetal Medicine Foundation [29–32]. При проведении раннего пренатального скрининга в 11⁺¹–13⁺⁶ нед беременности для каждой пациентки заполнялась электронная карта программного комплекса (ПК) Astraia Software (Германия) с данными общего, семейного и акушерского анамнеза, включая возраст беременной; расовую принадлежность; паритет (количество беременностей продолжительностью 24 нед и более); рождение МГВ ребенка в анамнезе у повторнородящих; способ зачатия; курение; наличие сахарного диабета и его тип, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, семейного анамнеза преэклампсии. Измерялись текущая масса тела (кг) и рост (см) пациентки. Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²) определялся ПК Astraia Software автоматически по стандартной формуле.

Срок беременности устанавливался согласно рекомендациям международного проекта INTERGROWTH-21st [33] по копчико-теменному размеру плода [34].

Ультразвуковое исследование в третьем триместре беременности проводилось на ультразвуковой системе Voluson E8 Expert

(GE Healthcare, США) с использованием 4D мультимодального датчика (2–8 МГц). Согласно рекомендациям Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)) [35] осуществляли измерения бипариетального размера, окружности головы и живота, длины бедра плода. ПМП определялась с использованием формулы E.P. Hadlock et al. (1985) [28]. Абсолютные значения ПМП (г) переводились в процентильные значения в соответствии со сроком беременности по формуле, описанной P.L. Yudkin et al. (1987) [36], предусмотренной в ПК Astraia Software. Пороговым значением отсечки, используемым на момент исследования, являлась ПМП, равная 10-му процентилю.

Данные об исходах беременностей были получены в результате телефонного интервьюирования пациенток.

Основным изучаемым исходом была масса доношенного новорожденного менее 10-го перцентиля значений для данного гестационного возраста [37].

Ретроспективный статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения MedCalc (Бельгия). Количественные параметры представлены в виде медианы, 25–75-го перцентилей (интерквартильный диапазон), минимального – максимального значений. Для оценки различий количественных и качественных переменных между группами применялись критерии Манна–Уитни, χ^2 и точный критерий Фишера. Различия при $P < 0,05$ считались статистически значимыми. Для оценки прогностической точности алгоритма применялся ROC-анализ с оценкой площади под кривой (area under curve – AUC). Оценка AUC проводилась по шкале, согласно которой качество модели прогнозирования определяется как отличное (outstanding) при $AUC \geq 0,9$, хорошее (excellent) – при $0,8 \leq AUC < 0,9$, приемлемое (acceptable) – при $0,7 \leq AUC < 0,8$ [38]. Для определения оптимального порога отсечки применялся индекс Юдена. При расчете предсказательной ценности положительного и отрицательного тестов частота патологии была равной проценту МГВ новорожденных. Для определения мощности исследования проводился ретроспективный post-hoc-анализ [39].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из проводимого нами исследования мы исключили 112 случаев по причине отсутствия информации об исходах беременности (срок беременности на момент родоразрешения и масса тела новорожденного). В итоговый анализ была включена 1 151 пациентка.

1 087 (94,44%) из 1 151 беременности закончились рождением ребенка массой ≥ 10 -го перцентиля: данные случаи были отнесены к группе сравнения. 64 (5,56%) случая с массой доношенного новорожденного < 10 -го перцентиля составили группу исследования.

В табл. 1 приведены клинико-эпидемиологические характеристики обследованных, стратифицированные в зависимости от массы новорожденных. В случаях рождения МГВ ребенка анамнез большего количества пациенток был отягощен преждевременным родоразрешением и малым для гестационного возраста весом новорожденного при предыдущей беременности ($P < 0,05$). Частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии и общая длительность госпитализации были достоверно больше среди МГВ новорожденных ($P < 0,05$).

Анализ процентильных значений ПМП при исследованиях в сроки 30^{+0} – 33^{+6} и 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности выявил значимую разницу между группами ($P < 0,0001$ для двух сравнений) (табл. 2). Кроме того, установлено, что процент случаев с ПМП < 10 -го перцентиля оставался практически неизменным в группе сравнения ($P > 0,05$) при исследованиях в сроки 30^{+0} – 33^{+6} и 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности. И напротив, в группе с последующим рождением МГВ ребенка процент случаев с ПМП < 10 -го перцентиля статистически значимо вырос ($P < 0,05$) при исследованиях в сроки 30^{+0} – 33^{+6} и 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности (см. табл. 2), отражая замедление роста у данной группы плодов в третьем триместре беременности.

Ретроспективный ROC-анализ установил хорошее качество модели прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка на основании показателей ПМП как при исследовании в сроки 30^{+0} – 33^{+6} нед беременности ($AUC = 0,830$, 95% -й доверительный интервал (ДИ) – $0,760$ – $0,902$), так и в сроки 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности ($AUC =$

Таблица 1. Клинико-эпидемиологические характеристики 1 151 пациентки с одноплодной беременностью при разделении на группы в соответствии с массой новорожденного на момент родоразрешения

Параметры	Масса новорожденных ≥ 10 -го перцентиля для гестационного возраста (n = 1 087)	Масса новорожденных < 10 -го перцентиля для гестационного возраста (n = 64)
Возраст матери, годы	32,0 29,0–36,0 19,0–52,0	33,0 29,0–37,0 24,0–43,0
Неевропеоидная раса, абсолютное (относительное, %) количество	1 (0,1%)	0
Первородящие, абсолютное (относительное, %) количество	618 (56,9%)	22 (65,6%)
ИМТ, кг/м ²	21,5 19,8–24,2 13,5–47,5	21,3 19,6–24,2 16,7–34,0
Курение, абсолютное (относительное, %) количество	48 (4,4%)	0
Сахарный диабет, абсолютное (относительное, %) количество	7 (0,6%)	1 (1,6%)
Хроническая гипертензия, абсолютное (относительное, %) количество	24 (2,2%)	3 (4,7%)
Системная красная волчанка, абсолютное (относительное, %) количество	8 (0,73%)	0
Антифосфолипидный синдром, абсолютное (относительное, %) количество	8 (0,73%)	1 (1,6%)
Преждевременные роды в анамнезе, абсолютное (относительное, %) количество	36 (3,3%)	6 (7,8%)*
Преэклампсия в анамнезе, абсолютное (относительное, %) количество	30 (2,8%)	1 (1,6%)
Рождение МГВ ребенка в анамнезе, абсолютное (относительное, %) количество	15 (1,4%)	4 (6,3%)*
Семейный анамнез преэклампсии, абсолютное (относительное, %) количество	24 (2,2%)	–
Экстракорпоральное оплодотворение, абсолютное (относительное, %) количество	199 (18,3%)	14 (21,9%)
Срок на момент родоразрешения, нед	39,0 38,0–40,0 37,0–42,0	39,0 38,0–40,0 37,0–42,0
Масса тела новорожденного, г	3 481,0 3 200,0–3 727,0 2 370,0–5 100,0	2 600,0* 2 460,0–2 791,0 1 900,0–2 915,0
Перцентиль массы тела новорожденного	50,0 33,0–70,0 10,0–100,0	5,0* 2,0–6,0 0,0–9,0
Длительность госпитализации ребенка до первой выписки из стационара, сутки	4,0 3,0–5,0 2,0–9,0	6,0* 4,0–6,0 3,0–25,0
Госпитализация ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии, абсолютное (относительное, %) количество	12 (1,1%)	5 (7,8%)*
Перинатальная гибель, абсолютное (относительное, %) количество	0	1 (1,6%)

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы (первая строка ячейки), интерквартильного диапазона (вторая строка ячейки), минимального – максимального значений (третья строка ячейки). * – достоверные различия между группами при $P < 0,05$.

Таблица 2. ПМП при исследованиях в сроки 30^{+0} – 33^{+6} и 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности у пациенток, разделенных на группы в соответствии с массой новорожденного на момент родоразрешения

Параметры	Масса новорожденных ≥ 10 -го перцентиля для гестационного возраста (n = 1 087)	Масса новорожденных < 10 -го перцентиля для гестационного возраста (n = 64)
ПМП в 30^{+0} – 33^{+6} нед беременности, перцентили	52,1 27,0–63,8 1,8–97,0	16,0* 9,7–35,0 0,9–77,0
ПМП в 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности, перцентили	45,1 35,1–69,8 2,0–99,0	11,3* 5,2–20,9 2,3–62,0
Случаи с ПМП < 10 -го перцентиля в 30^{+0} – 33^{+6} нед беременности, абсолютное (относительное, %) количество	27 (2,5%)	19 (29,7%)*
Случаи с ПМП < 10 -го перцентиля в 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности, абсолютное (относительное, %) количество	33 (3,0%)	32 (50,0%)*

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы (первая строка ячейки), интерквартильного диапазона (вторая строка ячейки), минимального – максимального значений (третья строка ячейки). * – достоверные различия между группами при $P < 0,0001$.

0,888, 95% -й ДИ – 0,818–0,958) (табл. 3 и 4). Эффективность прогнозирования в сроки 30^{+0} – 33^{+6} нед беременности с использованием различных порогов отсечки ПМП представлена в табл. 3.

При проведении исследования в 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности при выборе аналогичных порогов отсечки ПМП прогнозирование рождения МГВ ребенка в доношенном сроке беременности имело большую информативность (см. табл. 4). Так, при использовании стандартного порога отсечки, применяемого в клинической практике, равного 10-му перцентилю ПМП, чувствительность исследования в 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности, составляя 29,7 и 50,0% соответственно.

Для достижения различных целевых параметров специфичности и чувствительности прогнозирования было произведено определение пороговых значений ПМП в зависимости от срока беременности. В табл. 5 и 6 представлены рассчитанные показатели для срока 30^{+0} – 33^{+6} нед беременности. Так, специфичность исследования, равная 90%, может быть достигнута в эти сроки при ПМП < 22 -го перцентиля и чувствительности 62,8% (см. табл. 5). Чувствительность исследования, равная 90%, может быть

достигнута при ПМП < 52 -го перцентиля и специфичности 50,2% (см. табл. 6).

Табл. 7 и 8 отражают параметры прогнозирования при фиксированных значениях специфичности и чувствительности для сроков проведения ультразвукового исследования 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности. Так, специфичность исследования, равная 90%, может быть достигнута в эти сроки при ПМП < 17 -го перцентиля и чувствительности 62,5% (см. табл. 7). В свою очередь, чувствительность исследования, равная 90%, может быть достигнута при ПМП < 28 -го перцентиля и специфичности 7,1% (см. табл. 8).

С помощью индекса Юдена было проведено определение оптимального порога отсечки ПМП, который соответствовал 22-му перцентилю (≤ 22 -го перцентиля) для сроков 30^{+0} – 33^{+6} нед беременности и 23-му перцентилю (≤ 23 -го перцентиля) для сроков 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности. В табл. 9 представлены данные об эффективности прогнозирования с использованием оптимальных порогов отсечки ПМП, демонстрирующие значимое повышение чувствительности с 67,4 до 87,5% при незначительном снижении специфичности с 89,6 до 79,9% при исследовании в более поздние сроки беременности. Проведенный ретроспективный post-hoc-

Таблица 3. Возможности прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка в зависимости от значений ПМП при проведении ультразвукового исследования в 30⁺⁰–33⁺⁶ нед беременности

Пороговые значения (тесты)	Чувствительность, %	Специфичность, %	Предсказательная ценность положительного теста, %	Предсказательная ценность отрицательного теста, %
<5-го перцентиля	11,6	99,8	71,4	95,5
<10-го перцентиля	29,7	97,5	41,3	95,9
<20-го перцентиля	58,1	91,3	26,0	97,6
<30-го перцентиля	72,1	83,9	19,3	98,3
<40-го перцентиля	79,1	65,7	10,9	98,3
<50-го перцентиля	90,0	50,4	8,6	98,8

Таблица 4. Возможности прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка в зависимости от значений ПМП при проведении ультразвукового исследования в 35⁺⁰–36⁺⁶ нед беременности

Пороговые значения (тесты)	Чувствительность, %	Специфичность, %	Предсказательная ценность положительного теста, %	Предсказательная ценность отрицательного теста, %
<5-го перцентиля	29,2	99,4	77,8	95,0
<10-го перцентиля	50,0	97,1	49,2	97,1
<20-го перцентиля	75,0	85,8	28,1	97,9
<30-го перцентиля	91,7	73,2	20,2	99,2
<40-го перцентиля	95,8	58,6	14,6	99,5

Таблица 5. Показатели чувствительности прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка при заданных параметрах специфичности при исследовании в 30⁺⁰–33⁺⁶ нед беременности

Специфичность, %	Чувствительность, %	Пороговые значения (тесты)	Предсказательная ценность положительного теста, %	Предсказательная ценность отрицательного теста, %
80,0	72,1	<32-го перцентиля	18,9	98,2
90,0	62,8	<22-го перцентиля	25,2	97,9
95,0	48,8	<16-го перцентиля	34,4	97,2

Таблица 6. Показатели специфичности прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка при заданных параметрах чувствительности при исследовании в 30⁺⁰–33⁺⁶ нед беременности

Чувствительность, %	Специфичность, %	Пороговые значения (тесты)	Предсказательная ценность положительного теста, %	Предсказательная ценность отрицательного теста, %
80,0	65,7	<42-го перцентиля	11,0	98,4
90,0	50,2	<52-го перцентиля	8,8	99,0
95,0	28,7	<66-го перцентиля	6,6	99,1

Таблица 7. Показатели чувствительности прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка при заданных параметрах специфичности при исследовании в 35⁺⁰–36⁺⁶ нед беременности

Специфичность, %	Чувствительность, %	Пороговые значения (тесты)	Предсказательная ценность положительного теста, %	Предсказательная ценность отрицательного теста, %
80,0	79,2	<23-го перцентиля	25,3	98,1
90,0	62,5	<17-го перцентиля	33,1	97,1
95,0	54,5	<12-го перцентиля	50,0	96,6

Таблица 8. Показатели специфичности прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка при заданных параметрах чувствительности при исследовании в 35⁺⁰–36⁺⁶ нед беременности

Чувствительность, %	Специфичность, %	Пороговые значения (тесты)	Предсказательная ценность положительного теста, %	Предсказательная ценность отрицательного теста, %
80,0	79,9	<23-го перцентиля	25,3	98,1
90,0	73,1	<28-го перцентиля	22,3	99,2
95,0	58,7	<38-го перцентиля	13,5	99,8

Таблица 9. Возможности прогнозирования рождения доношенного МГВ ребенка при использовании оптимальных порогов отсечки значений ПМП в зависимости от срока беременности

Показатели информативности	Исследование в 30 ⁺⁰ –33 ⁺⁶ нед беременности	Исследование в 35 ⁺⁰ –36 ⁺⁶ нед беременности
AUC	0,830	0,888
Оптимальный порог отсечки ПМП	22-й перцентиль	23-й перцентиль
Чувствительность, %	67,4	87,5
Специфичность, %	89,6	79,9
Фракция ложно-отрицательных результатов, %	32,6	12,5
Фракция ложно-положительных результатов, %	10,4	21,1
Предсказательная ценность положительного теста, %	25,7	24,4
Предсказательная ценность отрицательного теста, %	98,1	98,9

анализ установил 78,3% -ю мощность проведенного исследования в отношении данных параметров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость антенатального (дорожного) прогнозирования рождения МГВ ребенка обусловлена высокой частотой перинатальной гибели, ранних и поздних постнатальных осложнений [2, 4, 8, 40] и возможностью снижения рисков развития данных осложнений при своевременном родоразрешении [2, 10, 11].

Результаты проведенного нами исследования, согласуясь с крупными зарубежны-

ми исследованиями последних лет, подтвердили, что соответствие ПМП нормативным значениям в сроки проведения обязательного [21] скринингового ультразвукового обследования третьего триместра беременности (30–34 нед) не является достаточным предиктором нормальной массы ребенка при рождении. В большинстве случаев последующего рождения доношенного МГВ ребенка в сроки 30–34 нед беременности фетометрические параметры еще находятся в пределах общепринятых значений нормы, превышая 10-й перцентиль. К примеру, исследование N. Fratelli et al. (2013) [25] установило, что при проведении всем беременным ультразвукового исследования

в сроки 28–32 нед (по официальным рекомендациям Италии [41]) с общепринятым включением в группу риска случаев с окружностью живота плода менее 10-го перцентилья антенально выявляется только 17% случаев рождения МГВ ребенка в сроках после 36 нед беременности. В нашем исследовании при использовании порогового значения ПМП 10-й перцентиль в сроки исследования 30^{+0} – 33^{+6} нед беременности частота обнаружения МГВ доношенного ребенка составляла 29,7% при предсказательной ценности положительного теста 41,3%.

В исследовании A. Ciobanu et al. (2019) [24] при использовании порога отсечки ПМП 10-й перцентиль в сроки 30^{+0} – 33^{+6} нед беременности частота обнаружения МГВ ребенка составляла 38,0% (предсказательная ценность положительного теста – 49,5%), увеличиваясь при сроках обследования 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности до 46,0% (предсказательная ценность положительного теста – 59,1%). В нашем исследовании при использовании порога отсечки ПМП 10-й перцентиль в сроки 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности частота обнаружения МГВ ребенка составляла 50,0% при предсказательной ценности положительного теста 49,2%.

По мнению A. Ciobanu et al. (2019) [24], применение порогового значения ПМП 40-й перцентиль в 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности является самым надежным методом прогнозирования рождения МГВ ребенка, позволяющим прогнозировать 87% случаев при предсказательной ценности положительного теста 27,3%. В нашей когорте при использовании в сроки беременности 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности данного порогового значения ПМП чувствительность в отношении рождения МГВ ребенка составляет 95,8% при низкой предсказательной ценности положительного теста (14,6%).

Оптимальным порогом отсечки по данным настоящего исследования является значение ПМП 23-й перцентиль, позволяющее достигать чувствительности 87,5% при специфичности 79,9% и предсказательной ценности положительного теста 24,4%. Эти результаты в значительной мере соответствуют эффективности прогнозирования в исследовании A. Ciobanu et al. (2019) [24]. Указанный оптимальный порог отсечки ПМП 23-й перцентиль согласуется с выводами P.A. De Reu et al. (2008) [26] о необхо-

димости дальнейшего контроля за ростом плодов, имеющих фетометрические параметры менее 25-го перцентилья: окружности живота в исследовании P.A. De Reu et al. (2008) [26] и ПМП в нашем исследовании.

Аналогичным образом наши результаты для сроков исследования 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности (пороговое значение ПМП 17-й перцентиль) коррелируют с публикацией C. Fadigas et al. (2015) [23], в которой при проведении ультразвукового исследования в 35–37 нед беременности авторы показали 70%-ю чувствительность при 90%-й специфичности в отношении рождения доношенного МГВ ребенка.

С учетом существования в Российской Федерации регламентированного срока [21] проведения ультразвукового исследования в 30–34 нед беременности для достижения эффективного прогнозирования рождения доношенного МГВ плода с выбранной чувствительностью 80% пациенткам с ПМП менее 42-го перцентилья (см. табл. 6) может быть предложено повторное исследование в 35^{+0} – 36^{+6} нед беременности. В случае выявления ПМП менее 23-го перцентилья (см. табл. 8) при повторном исследовании беременная может быть отнесена к группе высокого риска рождения доношенного МГВ ребенка с повышенной вероятностью перинатальных осложнений. Для данной группы пациенток необходимо формирование индивидуального плана наблюдения за функциональным состоянием плода до момента родоразрешения.

Сильными сторонами нашего исследования являются его безвыборочность и относительно многочисленная общая когорта обследованных пациенток с частотой рождения МГВ доношенного ребенка (5,56%), совпадающей в точности с официальными данными (5,6%) в Российской Федерации [12], что может свидетельствовать о возможности экстраполяции полученных результатов на более широкие группы обследованных в нашей стране. Кроме того, установление срока беременности согласно рекомендациям крупнейшего международного проекта по оценке роста плода/новорожденного INTERGROWTH-21st [33]; четкое соблюдение методики ультразвуковой фетометрии [35]; расчет ПМП с помощью формулы [28], имеющей широкое международное применение; использование перцентиль-

ных значений позволяют проводить сравнение полученных нами результатов с результатами, представленными в зарубежных публикациях [24–26].

Слабыми сторонами исследования являются его ретроспективный дизайн и небольшое количество случаев рождения МГВ доношенного ребенка, однако позволившее достичь статистической мощности исследования 78,3%. Полученные нами результаты и данные зарубежных публикаций свидетельствуют, что задачами дальнейших исследований по освещенной тематике будут повышение прогностической эффективности метода; разработка комбинированных алгоритмов прогнозирования, включающих не только данные ультразвукового исследования, но и анализ материнских характеристик [22, 24].

МГВ доношенные новорожденные имеют повышенную потребность в интенсивной/реанимационной терапии в сравнении с новорожденными нормальной массы тела. Однако эффективность прогнозирования маловесности при рождении по данным ультразвукового исследования в 30–34 нед беременности при использовании общепринятого порога отсечки ПМП является невысокой. Повышение дородового выявления беременных группы высокого риска может быть достигнуто за счет проведения ультразвукового исследования в более поздние сроки за счет выявления характерного для данных пациенток замедления роста плодов в конце третьего триместра беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Figueras F., Eixarch E., Meler E., Iraola A., Figueras J., Puerto B., Gratacos E. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. V. 136. No. 1. P. 34–38. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.02.016.
- Vasak B., Koenen S.V., Koster M.P., Hukkelhoven C.W., Franx A., Hanson M.A., Visser G.H. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 2. P. 162–167. Doi: 10.1002/uog.14644.
- Sizonenko S.V., Borradori-Tolsa C., Huppi P.S. Intrauterine growth restriction: impact on brain development and function // *Rev. Med. Suisse.* 2008. V. 27. No. 4 (146). P. 509–510, 512–514.
- Lawlor D.A., Ronalds G., Clark H., Smith G.D., Leon D.A. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study // *Circulation.* 2005. V. 112. No. 10. P. 1414–1418. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528356.
- Marsal K. Physiological adaptation of the growth-restricted fetus // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018. V. 49. P. 37–52. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.006.
- Gur Z., Tsumi E., Wainstock T., Walter E., Sheiner E. Association between delivery of small-for-gestational age neonate and long-term pediatric ophthalmic morbidity // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018. V. 298. No. 6. P. 1095–1099. Doi: 10.1007/s00404-018-4901-7.
- Steiner N., Wainstock T., Sheiner E., Segal I., Landau D., Walfisch A. Small for gestational age as an independent risk factor for long-term pediatric gastrointestinal morbidity of the offspring // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2019. V. 32. No. 9. P. 1407–1411. Doi: 10.1080/14767058.2017.1406473.
- Trudell A.S., Cahill A.G., Tuuli M.G., Macones G.A., Odibo A.O. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. V. 208. No. 5. P. 376.e1–7. Doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.030.
- Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M., Malik A., Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study // *BMJ.* 2013. V. 346. P. f108. Doi: 10.1136/bmj.f108.
- Nohuz E., Riviere O., Coste K., Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020. V. 55. No. 5. P. 621–628. Doi: 10.1002/uog.20282.
- Lindqvist P.G., Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005. V. 25. No. 3. P. 258–264. Doi: 10.1002/uog.
- Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации за 2018 г. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2019. 169 с.
- Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Прогнозирование рождения маловесного для гестационного возраста ребенка: оценка эффективности алгоритма Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) в первом триместре беременности // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2019. № 2. С. 16–32. Doi: 10.24835/1607-0771-2019-2-16-32.
- Poon L.C., Syngelaki A., Akolekar R., Lai J., Nicolaides K.H. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. V. 33. No. 1. P. 16–27. Doi: 10.1159/000341712.
- Crovetto F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Figueras F., Gratacos E. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 49. No. 3. P. 349–356. Doi: 10.1002/uog.15919.

16. Roma E., Arnau A., Berdala R., Bergos C., Montesinos J., Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE) // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 46. No. 4. P. 391–397. Doi: 10.1002/uog.14915.
17. Souka A.P., Papastefanou I., Pilalis A., Michalitsi V., Panagopoulos P., Kassanos D. Performance of the ultrasound examination in the early and late third trimester for the prediction of birth weight deviations // *Prenat. Diagn.* 2013. V. 33. No. 10. P. 915–920. Doi: 10.1002/pd.4161.
18. Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Радзинский В.Е. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018. V. 63. № 6. С. 37–45. Doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2009. V. 113. No. 2. P. 451–461. Doi: 10.1097/AOG.0b013e31819930b0.
20. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2019.
21. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”» (с изменениями от 11 июня 2015 г.). Режим доступа: <http://ivo.garant.ru/#/document/70352632>, свободный. Загл. с экрана. 10.06.2020.
22. Bakalis S., Silva M., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30–34 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 5. P. 551–558. Doi: 10.1002/uog.14771.
23. Fadigas C., Saiid Y., Gonzalez R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 35–37 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 5. P. 559–565. Doi: 10.1002/uog.14816.
24. Ciobanu A., Khan N., Syngelaki A., Akolekar R., Nicolaides K.H. Routine ultrasound at 32 vs 36 weeks' gestation: prediction of small-for-gestational-age neonates // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. V. 53. No. 6. P. 761–768. Doi: 10.1002/uog.20258.
25. Fratelli N., Valcamonica A., Prefumo F., Pagani G., Guarneri T., Frusca T. Effects of antenatal recognition and follow-up on perinatal outcomes in small-for-gestational age infants delivered after 36 weeks // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013. V. 92. No. 2. P. 223–229. Doi: 10.1111/aogs.12020.
26. De Reu P.A., Smits L.J., Oosterbaan H.P., Nijhuis J.G. Value of a single early third trimester fetal biometry for the prediction of birth weight deviations in a low risk population // *J. Perinat. Med.* 2008. V. 36. No. 4. P. 324–329. Doi: 10.1515/JPM.2008.057.
27. Hammami A., Mazer Zumaeta A., Syngelaki A., Akolekar R., Nicolaides K.H. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 52. No. 1. P. 35–43. Doi: 10.1002/uog.19066.
28. Hadlock F.P., Harrist R.B., Sharman R.S., Deter R.L., Park S.K. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – a prospective study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985. V. 151. No. 3. P. 333–337. Doi: 10.1016/0002-9378(85)90298-4.
29. Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Задержка (замедление) роста плода: современные принципы диагностики, классификации и динамического наблюдения // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2019. № 2. С. 33–44. Doi: 10.24835/1607-0771-2019-2-33-44.
30. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Одегова Н.О., Степнова С.В., Лагуева Ф.К., Леонова В.Ю. Современная концепция и инновационные алгоритмы пренатальной диагностики в рамках нового национального проекта Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации “Дородовая (пренатальная) диагностика нарушений развития ребенка” // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2011. № 1. С. 8–12.
31. Nicolaides K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment // *Prenat. Diagn.* 2011. V. 31. No. 1. P. 3–6. Doi: 10.1002/pd.2685.
32. Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчетом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2018. № 4. С. 77–88.
33. Papageorghiou A.T., Kennedy S.H., Salomon L.J., Ohuma E.O., Cheikh Ismail L., Barros F.C., Lambert A., Carvalho M., Jaffer Y.A., Bertino E., Gravett M.G., Altman D.G., Purwar M., Noble J.A., Pang R., Victora C.G., Bhutta Z.A., Villar J.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown-rump length in the first trimester of pregnancy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. V. 44. No. 6. P. 641–648. Doi: 10.1002/uog.13448.
34. Robinson H.P., Fleming J.E. A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1975. V. 82. No. 9. P. 702–710. Doi: 10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x.
35. Salomon L.J., Alfrevic Z., Berghella V., Bilardo C., Hernandez-Andrade E., Johnsen S.L., Kalache K., Leung K.Y., Malinger G., Munoz H., Prefumo F., Toi A., Lee W.; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011. V. 37. No. 1. P. 116–126. Doi: 10.1002/uog.8831.
36. Yudkin P.L., Aboualfa M., Eyre J.A., Redman C.W., Wilkinson A.R. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks // *Early Hum. Dev.* 1987. V. 15. No. 1. P. 45–52. Doi: 10.1016/0378-3782(87)90099-5.

37. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants // *BMC Pediatr.* 2013. V. 13. P. 59. Doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
38. Hosmer D.W., Lemeshow S. Assessing the fit of the model // *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. / Ed. by D.W. Hosmer, S. Lemeshow. NY: John Wiley&Sons, 2000. P. 143–202.
39. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. 7th ed. Boston: Brooks/Cole, 2011. P. 381–390.
40. Moraitis A.A., Wood A.M., Fleming M., Smith G.C. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death // *Obstet. Gynecol.* 2014. V. 124. No. 2. P. 274–283. Doi: 10.1097/AOG.0000000000000388.
41. Vanara F., Bergeretti F., Gaglioti P., Todros T. Economic evaluation of ultrasound screening options for structural fetal malformations // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004. V. 24. No. 6. P. 633–639. Doi: 10.1002/uog.1762.
1. Figueras F., Eixarch E., Meler E., Iraola A., Figueras J., Puerto B., Gratacos E. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. V. 136. No. 1. P. 34–38. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.02.016.
2. Vasak B., Koenen S.V., Koster M.P., Hukkelhoven C.W., Franx A., Hanson M.A., Visser G.H. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 2. P. 162–167. Doi: 10.1002/uog.14644.
3. Sizonenko S.V., Borradori-Tolsa C., Huppi P.S. Intrauterine growth restriction: impact on brain development and function // *Rev. Med. Suisse.* 2008. V. 27. No. 4 (146). P. 509–510, 512–514.
4. Lawlor D.A., Ronalds G., Clark H., Smith G.D., Leon D.A. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study // *Circulation.* 2005. V. 112. No. 10. P. 1414–1418. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528356.
5. Marsal K. Physiological adaptation of the growth-restricted fetus // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018. V. 49. P. 37–52. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.006.
6. Gur Z., Tsumi E., Wainstock T., Walter E., Sheiner E. Association between delivery of small-for-gestational age neonate and long-term pediatric ophthalmic morbidity // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018. V. 298. No. 6. P. 1095–1099. Doi: 10.1007/s00404-018-4901-7.
7. Steiner N., Wainstock T., Sheiner E., Segal I., Landau D., Walfisch A. Small for gestational age as an independent risk factor for long-term pediatric gastrointestinal morbidity of the offspring // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2019. V. 32. No. 9. P. 1407–1411. Doi: 10.1080/14767058.2017.1406473.
8. Trudell A.S., Cahill A.G., Tuuli M.G., Macones G.A., Odibo A.O. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. V. 208. No. 5. P. 376.e1–7. Doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.030.
9. Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M., Malik A., Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study // *BMJ.* 2013. V. 346. P. f108. Doi: 10.1136/bmj.f108.
10. Nohuz E., Riviere O., Coste K., Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020. V. 55. No. 5. P. 621–628. Doi: 10.1002/uog.20282.
11. Lindqvist P.G., Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005. V. 25. No. 3. P. 258–264. Doi: 10.1002/uog.
12. The main indicators of maternal and child health, the activities of the children's and maternity facilities in the Russian Federation for 2018. Moscow: FRIHOI of MoH of the RF, 2019. 169 p. (Document in Russian)
13. Yarygina T.A., Bataeva R.S. Performance of screening for small-for-gestational age newborn at first trimester using the algorithm proposed by the Fetal Medicine Foundation // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2019. No. 2. P. 16–32. Doi: 10.24835/1607-0771-2019-2-16-32. (Article in Russian)
14. Poon L.C., Syngelaki A., Akolekar R., Lai J., Nicolaides K.H. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. V. 33. No. 1. P. 16–27. Doi: 10.1159/000341712.
15. Crovetto F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Figueras F., Gratacos E. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 49. No. 3. P. 349–356. Doi: 10.1002/uog.15919.
16. Roma E., Arnau A., Berdala R., Bergos C., Montesinos J., Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE) // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 46. No. 4. P. 391–397. Doi: 10.1002/uog.14915.
17. Souka A.P., Papastefanou I., Pilalis A., Michalitsi V., Panagopoulos P., Kassanos D. Performance of the ultrasound examination in the early and late third trimester for the prediction of birth weight deviations // *Prenat. Diagn.* 2013. V. 33. No. 10. P. 915–920. Doi: 10.1002/pd.4161.
18. Degtyareva E.A., Zakharova O.A., Kufa M.A., Kantemirova M.G., Radzinskiy V.E. The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation // *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018. V. 63. No. 6. P. 37–45. Doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45. (Article in Russian)
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy // *Obstet. Gynecol.*

2009. V. 113. No. 2. P. 451–461.
Doi: 10.1097/AOG.0b013e31819930b0.
20. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2019.
 21. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 1.11.2012 No. 572n *On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile Obstetrics and Gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies)* (with changes dated 11.06.2015), <http://ivo.garant.ru/#/document/70352632> (2012, accessed 10 July 2020). (Document in Russian)
 22. Bakalis S., Silva M., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30–34 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 5. P. 551–558. Doi: 10.1002/uog.14771.
 23. Fadigas C., Saiid Y., Gonzalez R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 35–37 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 5. P. 559–565. Doi: 10.1002/uog.14816.
 24. Ciobanu A., Khan N., Syngelaki A., Akolekar R., Nicolaides K.H. Routine ultrasound at 32 vs 36 weeks' gestation: prediction of small-for-gestational-age neonates // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. V. 53. No. 6. P. 761–768.
Doi: 10.1002/uog.20258.
 25. Fratelli N., Valcamonica A., Prefumo F., Pagani G., Guarneri T., Frusca T. Effects of antenatal recognition and follow-up on perinatal outcomes in small-for-gestational age infants delivered after 36 weeks // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013. V. 92. No. 2. P. 223–229. Doi: 10.1111/aogs.12020.
 26. De Reu P.A., Smits L.J., Oosterbaan H.P., Nijhuis J.G. Value of a single early third trimester fetal biometry for the prediction of birth weight deviations in a low risk population // *J. Perinat. Med.* 2008. V. 36. No. 4. P. 324–329.
Doi: 10.1515/JPM.2008.057.
 27. Hammami A., Mazer Zumaeta A., Syngelaki A., Akolekar R., Nicolaides K.H. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 52. No. 1. P. 35–43. Doi: 10.1002/uog.19066.
 28. Hadlock F.P., Harrist R.B., Sharman R.S., Deter R.L., Park S.K. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – a prospective study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985. V. 151. No. 3. P. 333–337.
Doi: 10.1016/0002-9378(85)90298-4.
 29. Yarygina T.A., Bataeva R.S. Fetal growth restriction: a modern approach to diagnosis, classification, and surveillance // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2019. No. 2. P. 33–44.
Doi: 10.24835/1607-0771-2019-2-33-44.
(Article in Russian)
 30. Zhuchenko L.A., Andreeva E.N., Odegova N.O., Stepnova S.V., Lagkueva F.K., Leonova V.Yu. The current concept and innovative algorithms of prenatal diagnosis within the framework of the new national “Antepartum (Prenatal) Diagnosis of Developmental Disorders in a Baby” project of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation // *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2011. No. 1. P. 8–12.
(Article in Russian)
 31. Nicolaides K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment // *Prenat. Diagn.* 2011. V. 31. No. 1. P. 3–6.
Doi: 10.1002/pd.2685.
 32. Yarygina T.A., Bataeva R.S. Methodology of 1st trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction according to Fetal Medicine Foundation algorithm (FMF) // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2018. No. 4. P. 77–88.
(Article in Russian)
 33. Papageorgiou A.T., Kennedy S.H., Salomon L.J., Ohuma E.O., Cheikh Ismail L., Barros F.C., Lambert A., Carvalho M., Jaffer Y.A., Bertino E., Gravett M.G., Altman D.G., Purwar M., Noble J.A., Pang R., Victora C.G., Bhutta Z.A., Villar J.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown-rump length in the first trimester of pregnancy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. V. 44. No. 6. P. 641–648. Doi: 10.1002/uog.13448.
 34. Robinson H.P., Fleming J.E. A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1975. V. 82. No. 9. P. 702–710. Doi: 10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x.
 35. Salomon L.J., Alfievic Z., Berghella V., Bilardo C., Hernandez-Andrade E., Johnsen S.L., Kalache K., Leung K.Y., Malinger G., Munoz H., Prefumo F., Toi A., Lee W.; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011. V. 37. No. 1. P. 116–126. Doi: 10.1002/uog.8831.
 36. Yudkin P.L., Aboualfa M., Eyre J.A., Redman C.W., Wilkinson A.R. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks // *Early Hum. Dev.* 1987. V. 15. No. 1. P. 45–52. Doi: 10.1016/0378-3782(87)90099-5.
 37. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants // *BMC Pediatr.* 2013. V. 13. P. 59. Doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
 38. Hosmer D.W., Lemeshow S. Assessing the fit of the model // *Applied Logistic Regression.* 2nd ed. / Ed. by D.W. Hosmer, S. Lemeshow. NY: John Wiley&Sons, 2000. P. 143–202.
 39. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics.* 7th ed. Boston: Brooks/Cole, 2011. P. 381–390.
 40. Moraitis A.A., Wood A.M., Fleming M., Smith G.C. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death // *Obstet. Gynecol.* 2014. V. 124. No. 2. P. 274–283.
Doi: 10.1097/AOG.0000000000000388.
 41. Vanara F., Bergeretti F., Gaglioti P., Todros T. Economic evaluation of ultrasound screening options for structural fetal malformations // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004. V. 24. No. 6. P. 633–639. Doi: 10.1002/uog.1762.

Improving the effectiveness of diagnostic ultrasound in predicting of small-for-gestational age neonates at term pregnancies

T.A. Yarygina¹, R.S. Bataeva^{2,3}, A.I. Gus¹

¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³ Fetal Medicine Centre Medica, Moscow

T.A. Yarygina – M.D., Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Radiology Division, Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow. R.S. Bataeva – M.D., Ph.D., Associate Professor, Division of Diagnostic Ultrasound, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Medical Director and Consultant, Fetal Medicine Centre, Moscow. A.I. Gus – M.D., Ph.D., Professor, Head of Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Radiology Division, Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow.

The aim of this study was to test the performance of ultrasound examination in the third trimester of pregnancy in prediction of small-to-gestational age term neonates. This was a retrospective analysis of the results of ultrasound examinations of 1 151 singleton pregnancies with anatomically healthy fetuses, carried out in Fetal Medicine Center Medica (Moscow) in 2015–2017 at gestational age of 11⁺¹–13⁺⁶ weeks, 30⁺⁰–33⁺⁶ weeks, and 35⁺⁰–36⁺⁶ weeks of pregnancy. The gestational age was determined by fetal crown-rump length at 11⁺¹–13⁺⁶ weeks of pregnancy. In the third trimester of pregnancy the estimated fetal weight was calculated using the Hadlock formula, based on the biparietal size, circumferences of the head and abdomen, and the length of fetal femur. The main outcome was the birthweight of a full-term newborn of less than 10th percentile. Finally, 1 087 (94.44%) newborns had birthweight $\geq 10^{\text{th}}$ percentile. 64 (5.56%) full-term newborns had birthweight $< 10^{\text{th}}$ percentile – were small-to-gestational age term. ROC-analysis established the good quality of the model for predicting of small-to-gestational age term based on the estimated fetal weight at 30⁺⁰–33⁺⁶ weeks (AUC – 0.830, 95% confidence interval – 0.760–0.902) and at 35⁺⁰–36⁺⁶ weeks of pregnancy (AUC – 0.888, 95% confidence interval – 0.818–0.958). At the gestational age of 30–34 weeks, in order to achieve effective prediction of small-to-gestational age term with a selected sensitivity of 80%, patients with estimated fetal weight $< 42^{\text{nd}}$ percentile could be rescanned at 35⁺⁰–36⁺⁶ weeks of pregnancy. At this gestational age cases with estimated fetal weight $< 23^{\text{rd}}$ percentile should be managing as a high risk of small-to-gestational age term and perinatal complications. An improvement of prediction of cases with a high risk of small-to-gestational age term can be achieved by scheduling of ultrasound examinations later in pregnancy.

Key words: ultrasound, estimated fetal weight, small-for-gestational age, full-term newborn.

Citation: Yarygina T.A., Bataeva R.S., Gus A.I. Improving the effectiveness of diagnostic ultrasound in predicting of small-for-gestational age neonates at term pregnancies // Ultrasound and Functional Diagnostics. 2020. No. 2. P. 34–47. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-34-47. (Article in Russian)

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-48-59

Сравнительная оценка алгоритмов дифференциальной диагностики образований яичников (ROMA, RMI)

А.В. Ульянова¹, Ю.Н. Пономарева¹, И.Б. Манухин², В.В. Капустин^{2,3}

¹ ГБУЗ г. Москвы “Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы”, г. Москва

² ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

³ ГБУЗ г. Москвы “Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы”, г. Москва

Цель настоящего исследования – сравнение эффективности алгоритмов ROMA и RMI в прогнозировании злокачественного характера образований яичников. Проведено обследование 188 женщин с одно- или двусторонними образованиями яичников. У 126 (67,0%) пациенток были выявлены доброкачественные образования яичников (первая группа), у 62 (33,0%) – злокачественные (вторая группа). У всех пациенток диагноз был верифицирован по результатам морфологического исследования послеоперационного материала. В первой группе в подгруппе менопаузы было 78 из 126 (61,9%) пациенток, во второй группе – 48 из 62 (77,4%) ($P < 0,05$). При сравнении пациенток с доброкачественными и

злокачественными образованиями яичников получены достоверные различия по показателям ROMA и RMI в группах и подгруппах сравнения ($P < 0,05$). Показатель RMI обладает более высокими показателями диагностической эффективности по сравнению с показателем ROMA (AUC, чувствительность и специфичность соответственно 0,93, 85,5% и 96,8% против 0,89, 87,1% и 83,3% соответственно). Показатель RMI может быть рекомендован в качестве начального этапа дифференциально-диагностического поиска у пациенток с образованиями яичников.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, злокачественные опухоли яичников, онкомаркеры, CA125, HE4, алгоритм

А.В. Ульянова – врач акушер-гинеколог отделения гинекологии ГБУЗ г. Москвы “Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы”, г. Москва. Ю.Н. Пономарева – д.м.н., руководитель отделения гинекологии ГБУЗ г. Москвы “Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы”, г. Москва. И.Б. Манухин – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. В.В. Капустин – д.м.н., доцент, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ г. Москвы “Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы”, г. Москва.

Контактная информация: 111123 г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, ГБУЗ “МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ”, отделение гинекологии. Ульянова Анастасия Владимировна. Тел.: +7 (915) 428-15-45.

E-mail: a.ulyanova@mknc.ru

расчета риска злокачественного образования яичников (ROMA), индекс риска злокачественности (RMI).

Цитирование: Ульянова А.В., Пономарева Ю.Н., Манухин И.Б., Капустин В.В. Сравнительная оценка алгоритмов дифференциальной диагностики образований яичников (ROMA, RMI) // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2020. № 2. С. 48–59.
DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-48-59.

ВВЕДЕНИЕ

Новообразования яичников выявляются у 7,8% женщин репродуктивного возраста и у 18,0% пациенток в постменопаузе. При этом у женщин репродуктивного возраста подавляющее число диагностированных опухолей яичников (87,0%) имеют доброкачественную природу. Примерно у половины женщин (45,0%), находящихся в постменопаузе, верифицируется овариальный рак [1]. Рак яичников находится на седьмой строке в ряду злокачественных опухолей всех локализаций у женщин, на первой – по смертности. В течение последних 10 лет заболеваемость раком яичников возросла на 8,5% и продолжает неуклонный рост [2]. Проблема своевременной диагностики рака яичников обусловлена бессимптомным клиническим течением и отсутствием надежных методов визуализации, которые позволяли бы с высокой достоверностью дифференцировать доброкачественные и злокачественные овариальные образования [3].

Совершенствование методов диагностики, основанных на сочетанной оценке клинических данных, онкомаркеров и данных ультразвукового исследования, представляет значительный научный и практический интерес. В настоящее время в качестве предоперационных дифференциально-диагностических тестов при новообразованиях яичников широко используются математические модели расчета риска малигнизации [4, 5]. Среди них наибольшее распространение получил алгоритм расчета риска злокачественного образования яичников ROMA (risk of ovarian malignancy algorithm), учитывающий значения таких онко-

маркеров, как раковый антиген 125 (cancer antigen 125) (CA125) и человеческий эпидидимальный белок 4 (human epididymis protein 4) (HE4) [6]. Также известен индекс риска злокачественности RMI (risk of malignancy index), объединяющий такие критерии, как возраст женщины (репродуктивный или менопауза), уровень CA125 в сыворотке крови и ультразвуковые характеристики опухоли яичников [7–9]. Показано, что каждый из перечисленных параметров, используемый изолированно, имеет не очень высокие показатели диагностической эффективности: для CA125 чувствительность и специфичность – 81,0 и 75,2%, для ультразвукового исследования – 70,7 и 82,7% соответственно. В то время как при комбинированном использовании параметров при расчете показателя RMI чувствительность составляет 85,4%, специфичность – 96,9% (RMI ≥ 200 в диагностике злокачественного образования яичников). Пациентки с такими значениями RMI имеют в среднем 42-кратный фоновый риск злокачественности (отношение правдоподобия положительного результата – 42,1, отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,15) [7].

Оба стратификационные алгоритма могут быть использованы в качестве дифференциально-диагностического критерия злокачественного характера новообразования яичников [10, 11]. Вместе с тем детальная оценка эхографической картины, в том числе с применением методик доплеровского картирования, может сыграть ключевую роль в комплексной дифференциальной диагностике опухолей яичников [12, 13].

Целью настоящего исследования является сравнение эффективности алгоритмов ROMA и RMI в определении злокачественного характера образований яичников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2015 по 2017 г. было проведено обследование 188 женщин с одно- или двусторонними образованиями яичников. Обследование проводилось в ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) и ГБУЗ г. Москвы “Московский клинический научно-практи-

Таблица 1. Распределение гистологических вариантов доброкачественных образований яичников в зависимости от менструального статуса пациенток (n = 126)

Доброкачественные образования яичников	Подгруппы пациенток первой группы	
	вне менопаузы (n = 48)	в менопаузе (n = 78)
Серозная цистаденома	6 (12,5%)*	24 (30,8%)
Муцинозная цистаденома	3 (6,3%)	8 (10,3%)
Зрелая кистозная тератома	7 (14,6%)*	–
Фиброма	5 (10,4%)	6 (7,7%)
Текома	1 (2,1%)	3 (3,8%)
Опухоль Бреннера	–	2 (2,6%)
Эндометриоидная киста	15 (31,3%)*	5 (6,4%)
Фолликулярная киста	6 (12,5%)*	–
Параовариальная киста	3 (6,3%)	5 (6,4%)
Простая серозная киста	2 (4,2%)*	18 (23,0%)
Стромальный гипертекоз	–	5 (6,4%)
Фиброматоз	–	2 (2,6%)

Примечание: * – достоверность различий при сравнении подгрупп пациенток первой группы в зависимости от менструальной функции при $P < 0,05$.

Таблица 2. Распределение гистологических вариантов злокачественных опухолей яичников в зависимости от менструального статуса пациенток (n = 62)

Злокачественные образования яичников	Подгруппы пациенток второй группы	
	вне менопаузы (n = 14)	в менопаузе (n = 48)
Серозная цистаденокарцинома	5 (35,7%)	20 (41,7%)
Папиллярная цистаденокарцинома	4 (28,6%)	16 (33,3%)
Муцинозная цистаденокарцинома	3 (21,4%)	5 (10,4%)
Смешанная карцинома	1 (7,1%)	1 (2,1%)
Светлоклеточная карцинома	1 (7,1%)	2 (4,2%)
Эндометриоидная карцинома	–	2 (4,2%)
Метастатическое поражение	–	2 (4,2%)

Примечание: * – достоверность различий при сравнении подгрупп пациенток второй группы в зависимости от менструальной функции при $P < 0,05$.

ческий центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы” (г. Москва). Исследования выполнялись с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим принципам, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Возраст обследованных женщин варьировался от 22 до 79 лет.

Из 188 обследованных женщин у 126 (67,0%) пациенток были выявлены доброкачественные образования яичников (первая группа), у 62 (33,0%) – злокачественные (вторая группа). У всех пациенток диагноз был верифицирован по результатам морфологического исследования послеоперационного материала.

Возраст пациенток первой группы (n = 126) составил $46,7 \pm 10,1$ года (22–55 лет), второй группы (n = 62) – $60,2 \pm 14,3$ года (43–79 лет) ($P < 0,05$). В первой группе в менопаузе было 78 из 126 (61,9%) пациенток, во второй группе – 48 из 62 (77,4%) ($P < 0,05$).

В группе женщин репродуктивного возраста с доброкачественными образованиями яичников достоверно чаще встречались эндометриоидные кисты, зрелые кистозные тератомы и фолликулярные кисты ($P < 0,05$). У женщин, находящихся в менопаузе, в 53,8% наблюдений доброкачественные образования яичников представляли собой серозные цистаденомы и простые серозные кисты, которые встречались достоверно чаще ($P < 0,05$) (табл. 1).

В структуре злокачественных образований яичников у пациенток в менопаузе преобладали серозные и папиллярные аденокарциномы (75,0%). Метастатическое поражение яичников было верифицировано лишь в 2 наблюдениях (4,2%) (табл. 2).

Для изучения характера образований яичников проведен анализ алгоритма ROMA и RMI. При анализе ROMA использовали комплексную математическую модель, сочетающую расчетные значения CA125 и HE4.

Для анализа ROMA рассчитывали прогностический индекс (predictive index) (PI) [6]. Для женщин в пременопаузе он рассчитывался с использованием следующей формулы [6]:

Таблица 3. Показатели для расчета RMI (RMI2) у пациенток с образованиями яичников [8]

Показатели	Баллы
М (менструальный статус)	
Пременопауза	1 балл
Постменопауза	4 балла
U (ультразвуковые критерии)	
Многокамерная киста (multilocular cyst) (рис. 1)	0 или 1 критерий – 1 балл
Выявление солидного компонента (evidence of solid areas) (рис. 2)	≥2 критериев – 4 балла
Выявление метастазов (evidence of metastases) (рис. 3)	
Наличие асцита (presence of ascites) (рис. 4)	
Билатеральное поражение (bilateral lesions) (рис. 5)	
CA125	Абсолютные значения

$$PI = -12,0 + 2,38 \times \ln[HE4] + 0,0626 \times \ln[CA125],$$

где $\ln$ – натуральный логарифм.

Формула расчета прогностического индекса у женщин в постменопаузальном периоде:

$$PI = -8,09 + 1,04 \times \ln[HE4] + 0,732 \times \ln[CA125].$$

Расчет итогового показателя ROMA производился по единой формуле:

$$ROMA = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100 (\%),$$

где $\exp$ – экспонента.

Расчет RMI (вариант 2) проводили при помощи статистической модели, представленной формулой [8]:

$$RMI = M \times U \times CA125,$$

где M – показатель, зависящий от менструального статуса женщины; U – показатель, соответствующий результатам ультразвукового исследования (табл. 3).

Ультразвуковое исследование было выполнено на аппаратах iU22 (Philips, Нидерланды) с конвексным датчиком 1–5 МГц, внутриволостным датчиком 3–10 МГц; Preirus (Hitachi, Япония) с конвексным датчиком 1–5 МГц, внутриволостным датчиком 4–8 МГц; Aplio MX (Toshiba, Япония) с конвексным датчиком 1,9–6,0 МГц, внутриволостным датчиком 3–9 МГц.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistica 6.0 for Windows. Количественные значения представлены в зависимости от распределения в виде: 1) медианы, 2,5–97,5-го перцентилей, минимального – максимального значений;

2) $M \pm \sigma$, минимального – максимального значений. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением методов параметрической и непараметрической статистики [14]. Для сравнения количественных параметров использовали Т-критерий и критерий Манна–Уитни, качественных – критерий χ^2 . Статистически достоверными считали различия при $P < 0,05$. Для оценки диагностической эффективности математических моделей использовали ROC-анализ, рассчитывали стандартные показатели: чувствительность, специфичность, площадь под кривой (AUC), диагностическую точность, предсказательную ценность положительного и отрицательного тестов.

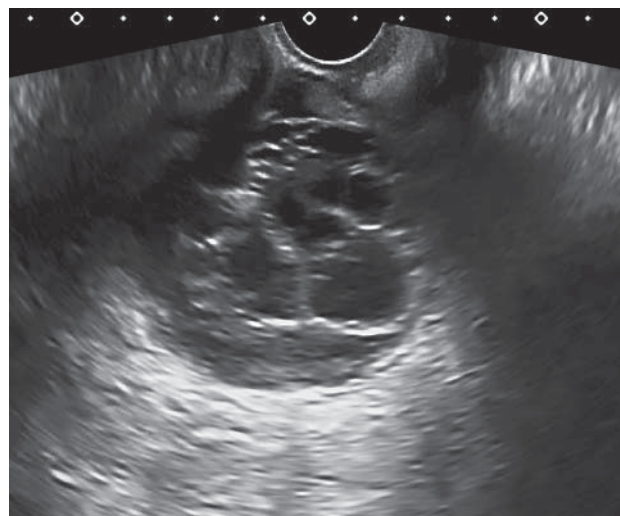


Рис. 1. Многокамерное кистозное образование яичника (гистологическое заключение: серозная цистаденома). Трансвагинальное ультразвуковое исследование.

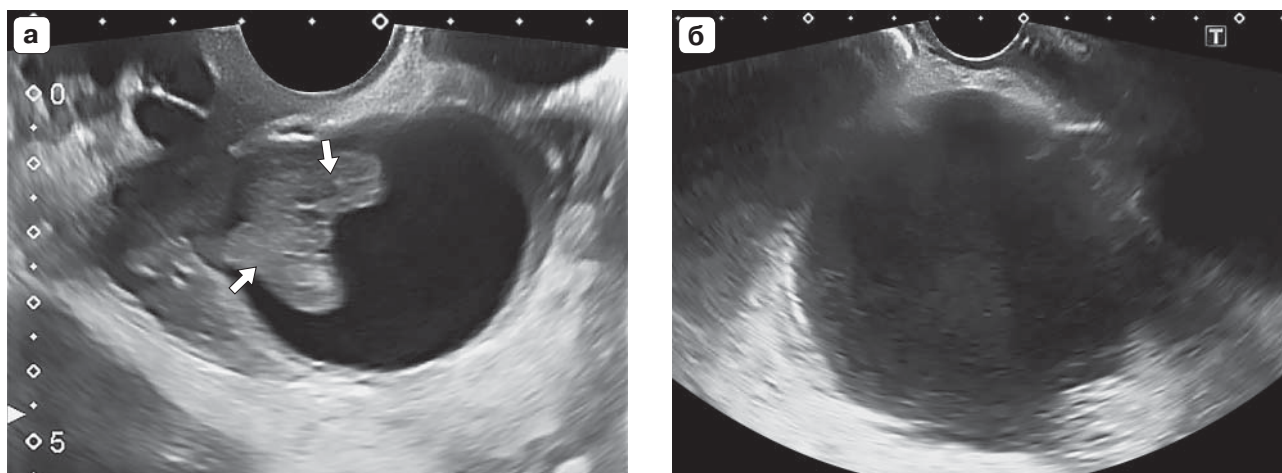


Рис. 2. Сплошной компонент опухолевых образований яичников. а – однокамерное кистозное образование яичника с выраженным эндофитным сплошным компонентом (стрелки) (гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома) (трансвагинальное ультразвуковое исследование). б – кистозно-сплошная опухоль яичника с “густым” неомогенным содержимым полостей (гистологическое заключение: папиллярная серозная аденокарцинома) (трансвагинальное ультразвуковое исследование).

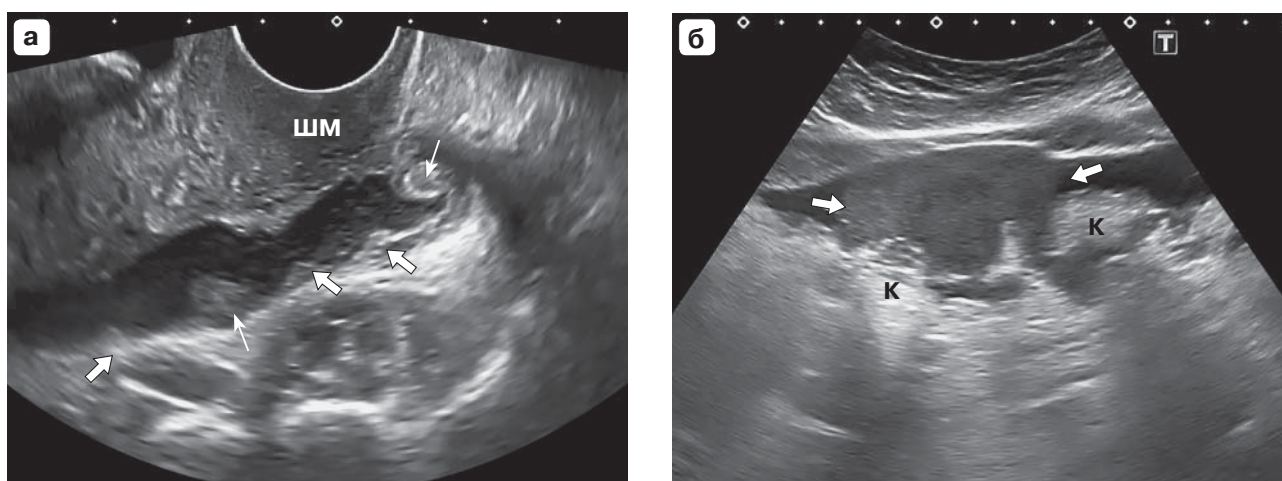


Рис. 3. Метастатическое поражение брюшины. а – при трансвагинальном ультразвуковом исследовании определяются участки локального утолщения тазовой брюшины (стрелки), а также узловые метастатические образования (тонкие стрелки). б – при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании определяется метастатическое поражение висцеральной брюшины в виде крупного узлового образования (стрелки). ШМ – шейка матки; К – петли кишечника.

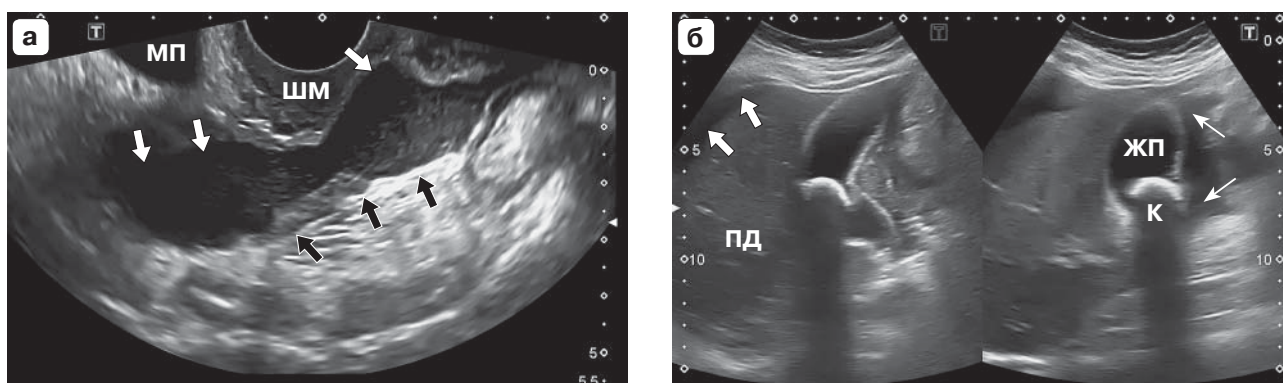


Рис. 4. Свободная жидкость. а – при трансвагинальном ультразвуковом исследовании в малом тазу определяется скопление свободной негетерогенной жидкости (белые стрелки), также визуализируются участки локального утолщения тазовой брюшины метастатического характера (черные стрелки). б – при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании брюшной полости свободная жидкость определяется в надпеченочном (стрелки) и подпеченочном (тонкие стрелки) пространствах. МП – мочевого пузыря, ПМ – шейка матки, ПД – правая доля печени, ЖП – желчный пузырь, К – камень в просвете желчного пузыря.

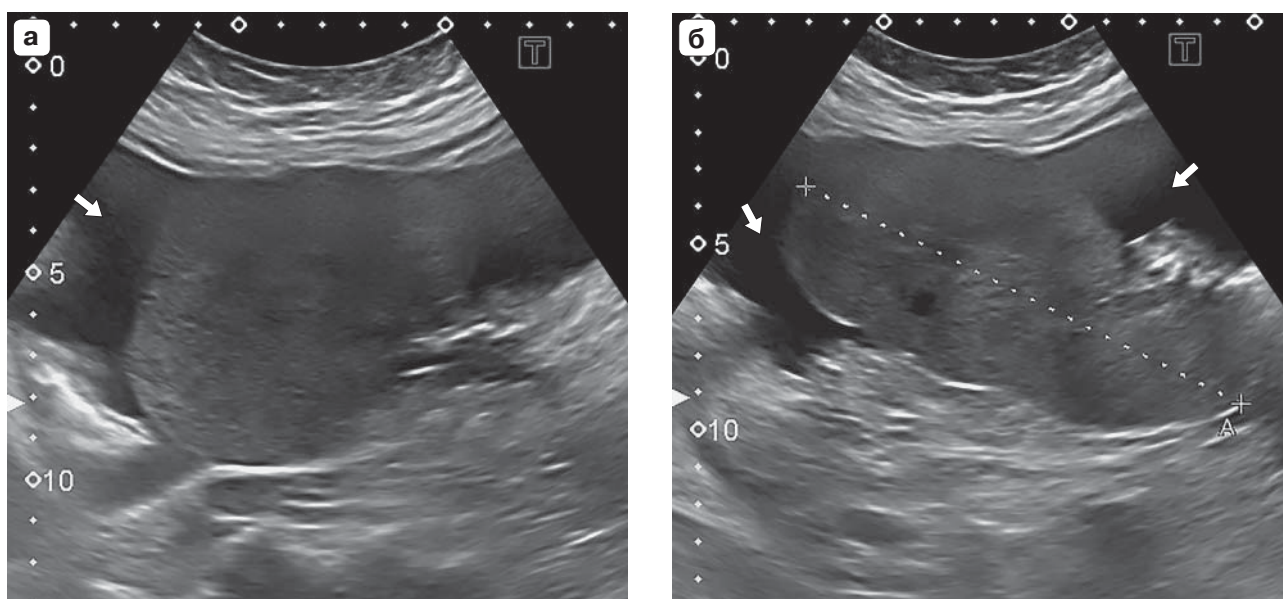


Рис. 5. Крупные билатеральные солидные опухоли левого (а) и правого (б) яичников. В малом тазу определяется свободная жидкость (стрелки). Гистологическое заключение: метастазы рака желудка. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные при анализе ROMA и RMI, представлены в табл. 4. При сравнении пациенток с доброкачественными и злокачественными образованиями яичников получены достоверные различия по обоим параметрам ($P < 0,05$).

На следующем этапе с целью определения диагностической эффективности расчета ROMA и RMI был проведен ROC-анализ как в целом для всех пациенток, вошедших в исследование, так и отдельно для женщин вне менопаузы и в менопаузе (рис. 6).

Результаты проведенного ROC-анализа демонстрируют максимальную диагностическую эффективность расчета обоих показателей (AUC) у женщин в менопаузе. При этом эффективность расчета RMI как в целом, так и в подгруппах пациенток вне менопаузы и в менопаузе превосходит таковую для расчета показателя ROMA (табл. 5).

Обращает на себя внимание превосходство специфичности и предсказательной ценности положительного теста RMI над ROMA в группах и всех подгруппах сравнения. В то же время различия в чувствительности и предсказательной ценности отрица-

тельного теста для групп и всех подгрупп сравнения были невелики.

Следует отметить, что выбранные пороговые значения показателя ROMA в подгруппе женщин в менопаузе и общей группе пациенток заметно отличались от такового для подгруппы женщин вне менопаузы. Различия в пороговых значениях RMI при аналогичных сравнениях не наблюдались.

Полученные результаты значительно расходятся с опубликованными пороговыми значениями ROMA, полученными другими авторами. Так, R.G. Moore et al. [6] использовали в качестве пороговых значений для пременопаузы 13,1%, а для постменопаузы – 27,7%. Такая разница в пороговых значениях, по-видимому, объясняется относительно небольшим числом наблюдений в подгруппе женщин со злокачественными образованиями яичников вне менопаузы в нашем исследовании ($n = 14$).

Напротив, полученное нами пороговое значение RMI в целом совпадает с результатами сходных работ других исследователей. Например, I. Jacobs et al. [7] рассматривают в качестве порогового для RMI значение 200,0.

Таблица 4. Результаты анализа ROMA и RMI у пациенток с образованиями яичников ($n = 188$)

Группы пациентов	ROMA, %	RMI
Первая группа (доброкачественные образования яичников) ($n = 126$)	7,0* 1,0–42,0 1,0–74,0	55,5* 6,0–245,0 2,0–973,0
Подгруппа вне менопаузы первой группы ($n = 48$)	5,0* 1,0–42,0 1,0–42,0	27,0* 4,0–233,0 2,0–366,0
Подгруппа в менопаузе первой группы ($n = 78$)	9,0* 1,0–51,0 1,0–74,0	72,5* 6,0–360,0 5,0–973,0
Вторая группа (злокачественные образования яичников) ($n = 62$)	59 2,0–85,0 2,0–95,0	1169 33,0–2668,0 31,0–2747,0
Подгруппа вне менопаузы второй группы ($n = 14$)	32 2,0–95,0 2,0–95,0	376,5 31,0–696,0 31,0–696,0
Подгруппа в менопаузе второй группы ($n = 48$)	65,5 13,0–84,0 5,0–85,0	1348,5 113,0–2668,0 73,0–2747,0

Примечание: * – достоверность различий при сравнении первой и второй групп и подгрупп соответственно при $P < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы (первая строка ячейки), 5–95-го перцентилей (вторая строка ячейки), минимального – максимального значений (третья строка ячейки).

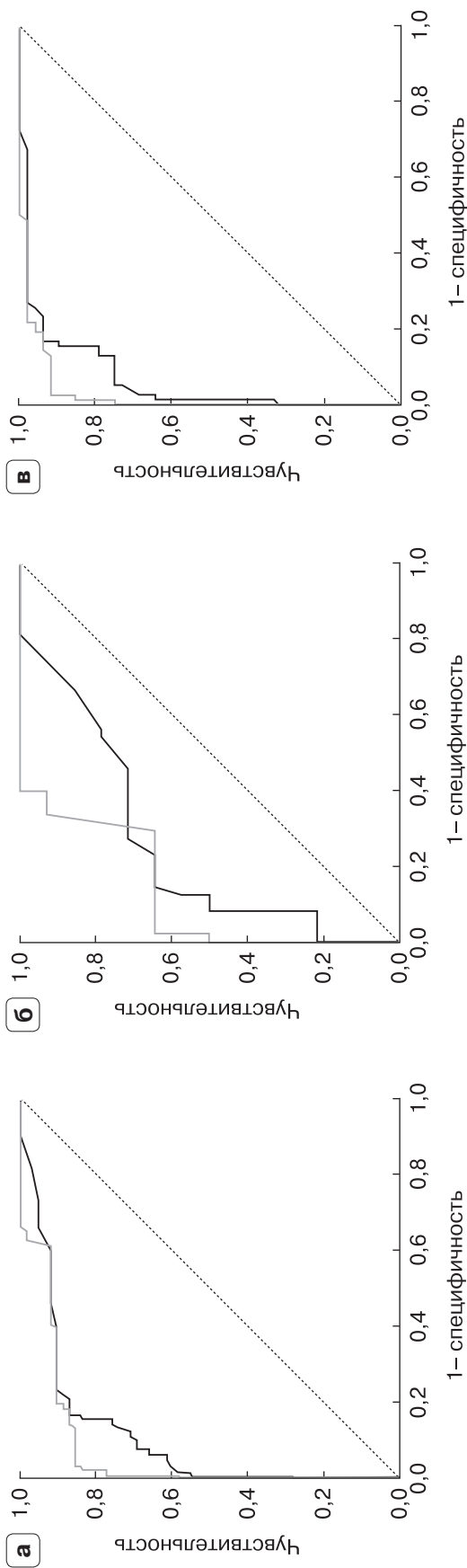


Рис. 6. ROC-кривые диагностической эффективности значений ROMA и RMI (обозначены черным и серым цветом соответственно). а – при анализе первой и второй группы пациенток, б – при анализе пациенток вне менопаузы, в – при анализе подгрупп пациенток в менопаузе.

Таблица 5. Результаты ROC-анализа ROMA и RMI у пациенток с образованиями яичников (n = 188)

Показатели	Менструальный статус	Пороговые значения	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Предсказательная ценность положительного теста, %	Предсказательная ценность отрицательного теста, %
ROMA	Комбинированный	≥18,0%	0,89	87,1	83,3	73,3	95,6
	Вне менопаузы	≥27,5%	0,75	64,3	85,4	56,3	95,7
	В менопаузе	≥18,0%	0,94	93,8	83,3	77,6	95,6
RMI	Комбинированный	≥234,0	0,93	85,5	96,8	93,0	95,4
	Вне менопаузы	≥234,0	0,88	64,3	97,9	90,0	92,3
	В менопаузе	≥234,0	0,97	91,7	96,2	93,6	94,9

Таблица 6. Балльная оценка результатов ультразвукового исследования в рамках расчета RMI у пациенток с образованиями яичников (n = 188)

Группы пациентов	Балльная оценка ультразвуковых критериев	
	1 балл	4 балла
Первая группа (доброкачественные образования яичников)* (n = 126)	104 (82,5%)	22 (17,5%)
Подгруппа вне менопаузы первой группы (n = 48)	31 (64,6%)	17 (35,4%)
Подгруппа в менопаузе первой группы* (n = 78)	74 (94,9%)	4 (5,1%)
Вторая группа (злокачественные образования яичников) (n = 62)	13 (21,0%)	49 (79,0%)
Подгруппа вне менопаузы второй группы (n = 14)	5 (35,7%)	9 (64,3%)
Подгруппа в менопаузе второй группы (n = 48)	8 (16,7)	40 (83,3%)

Примечание: * – достоверность различий при сравнении первой и второй групп и подгрупп соответственно при $P < 0,05$.

В доминирующем числе случаев – у 53 из 62 (85,5%) пациенток со злокачественными образованиями яичников – при расчете RMI были получены истинно-положительные результаты обследования. Ложно-отрицательные результаты при оценке RMI были при различных гистологических вариантах цистаденокарцином. При доброкачественных образованиях яичников причиной ложно-положительных результатов RMI были следующие диагнозы: стромальный гипертекоз, опухоль Бреннера, фолликулярная киста и фиброматоз яичника.

Известно, что одним из наиболее сложных аспектов использования ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике образований яичников в гинекологии остается правильная интерпретация ультразвуковых изображений. Здесь, как уже упоминалось, значительную помощь может оказать выявление определенных параметров доплеровского картирования [12, 13]. В литературе имеются работы, показывающие, что изолированная оценка ультразвуковой картины образования, особенно если речь идет об экспертном уровне проведения ультразвуковых исследований, обладает более высокими показателями в дифференциальной диагностике злокачественных образований яичников по сравнению с применением комплексной диагностики “онкомаркеры + ультразвуковое исследование” [15–17].

В проведенном нами исследовании эхографические признаки образований (полученные в В-режиме) применялись в совокупности с клиническими данными и использовались в модели расчета комплекс-

ного показателя RMI. Значимые различия ультразвуковых критериев выявлялись у пациенток с доброкачественными и злокачественными образованиями яичников (табл. 6).

В первой группе пациенток преобладали случаи с 1-балльной оценкой ультразвуковой картины, а во второй – с 4-балльной ($P < 0,05$). Особенно это заметно в подгруппах женщин, находящихся в менопаузе (1 балл у 94,9% в соответствующей подгруппе первой группы и 4 балла у 83,3% – второй группы) ($P < 0,05$). Напротив, в подгруппах женщин вне менопаузы достоверные различия не получены даже при сравнении с помощью точного критерия Фишера, что также можно объяснить небольшим числом наблюдений в подгруппе со злокачественными образованиями яичников вне менопаузы.

Таким образом, проведенное исследование показало, что использование RMI, включающего биохимические показатели, клинические параметры и данные ультразвукового исследования, превосходит по эффективности модель ROMA в оценке риска злокачественных образований яичников. Особый практический интерес могут представлять полученные нами данные о том, что расчет RMI демонстрирует заметно более высокие уровни предсказательной ценности положительного теста по сравнению с моделью ROMA. Следует отметить, что расчет RMI представляет собой систему подсчета параметров, которые рутинно определяются у пациенток с образованиями яичников. При этом данные ультразвуковой диагностики включают простые

диагностические критерии в В-режиме, которые могут быть получены на ультразвуковом аппарате среднего класса.

Согласно полученным результатам RMI обладает более высокими показателями диагностической эффективности по сравнению с ROMA (AUC, чувствительность и специфичность соответствуют 0,93, 85,5% и 96,8% против 0,89, 87,1% и 83,3% соответственно) и может быть рекомендован в качестве начального этапа дифференциально-диагностического поиска у пациенток с образованиями яичников, что, в свою очередь, позволяет более точно стратифицировать пациенток для дальнейшего обследования и оптимального планирования хирургического лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuivasaari-Pirinen P., Anttila M. Ovarian cysts // *Duodecim*. 2011. V. 127. No. 17. P. 1857–1863.
2. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов // *Онкогинекология*. 2018. № 3 (27). С. 64–78.
3. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1048 с.
4. Полев Д., Баранова А. Диагностические биомаркеры в онкогинекологии: критический взгляд // *Онкогинекология*. 2012. № 4. С. 4–12.
5. Dodge J.E., Covens A.L., Lacchetti C., Elit L.M., Le T., Devries-Aboud M., Fung-Kee-Fung M., Gynecology Cancer Disease Site Group. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* 2012. V. 126. No. 1. P. 157–166. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.048.
6. Moore R.G., McMeekin S., Brown A.K., DiSilvestro P., Miller M.C., Allard W.J., Gajewski W., Kurman R., Bast R.C. Jr., Skatesh S.J. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass // *Gynecol. Oncol.* 2009. V. 112. No. 1. P. 40–46. Doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.0317.
7. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J., Turner J., Frost C., Grudzinskas J.G. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990. V. 97. No. 10. P. 922–929. Doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x.
8. Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F.E., Onsrud M., Kiserud T., Halvorsen T., Nustad K. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996. V. 103. No. 8. P. 826–831. Doi: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09882.x.
9. Abdulrahman G.O. Jr., McKnight L., Lutchman Singh K. The risk of malignancy index (RMI) in women with adnexal masses in Wales // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2014. V. 53. No. 3. P. 376–381. Doi: 10.1016/j.tjog.2014.05.002.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ovarian cancer: recognition and initial management. Clinical guideline. 2011. Режим доступа: // <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/resources/ovarian-cancer-recognition-and-initial-management-35109446543557>, свободный. Загл. с экрана. 15.07.2019.
11. Karlsen M.A., Sandhu N., Hogdall C., Christensen I.J., Nedergaard L., Lundvall L., Engelholm S.A., Pedersen A.T., Hartwell D., Lydolph M., Laursen I.A., Hogdall E.V.S. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass // *Gynecol. Oncol.* 2012. V. 127. No. 2. P. 379–383. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.106.
12. Medeiros L.R., Rosa D.D., da Rosa M.I., Bozzetti M.C. Accuracy of ultrasonography with color Doppler in ovarian tumor: a systematic quantitative review // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009. V. 19. No. 2. P. 230–236. Doi: 10.1111/IGC.0b013e31819c1369.
13. Борисова Е.А., Буланов М.Н., Пашов А.И., Макаренко Т.А., Наркевич А.Н. Возможности комплексного использования эхографии и онкомаркеров (CA125, HE4, ROMA) для дифференциальной диагностики опухолей яичников // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015. № 6. С. 36–52.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
15. Van Gorp T., Veldman J., Van Calster B., Cadron I., Leunen K., Amant F., Timmerman D., Vergote I. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses // *Eur. J. Cancer*. 2012. V. 48. No. 11. P. 1649–1656. Doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.003.
16. Auekitrungrueng R., Tinnangwattana D., Tantipalakorn C., Charoenratana C., Lerthiranwong T., Wanapirak C., Tongsong T. Comparison of the diagnostic accuracy of International Ovarian Tumor Analysis simple rules and the risk of malignancy index to discriminate between benign and malignant adnexal masses // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019. V. 146. No. 3. P. 364–369. Doi: 10.1002/ijgo.12891.
17. Meys E.M.J., Jeelof L.S., Achten N.M.J., Slanzen B.F.M., Lambrechts S., Kruitwagen R.F.P.M., Van Gorp T. Estimating risk of malignancy in adnexal masses: external validation of the ADNEX model and comparison with other frequently used ultrasound methods // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 49. No. 6. P. 784–792. Doi: 10.1002/uog.17225.

REFERENCES

1. Kuivasaari-Pirinen P., Anttila M. Ovarian cysts // *Duodecim*. 2011. V. 127. No. 17. P. 1857–1863.
2. Aksel E.M., Vinogradova N.N. Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs // *Gynecologic Oncology*. 2018. No. 3 (27). P. 64–78. (Article in Russian)
3. *Gynecology. National Manual* / Ed. by G.M. Saveleva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinsky, I.B. Manukhin. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 1048 p. (Book in Russian)
4. Polev D., Baranova A. Diagnostic biomarkers in oncogynecology: a critical look // *Gynecologic Oncology*. 2012. No. 4. P. 4–12. (Article in Russian)
5. Dodge J.E., Covens A.L., Lacchetti C., Elit L.M., Le T., Devries-Aboud M., Fung-Kee-Fung M., Gynecology Cancer Disease Site Group. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* 2012. V. 126. No. 1. P. 157–166. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.048.
6. Moore R.G., McMeekin S., Brown A.K., DiSilvestro P., Miller M.C., Allard W.J. Gajewski W., Kurman R., Bast R.C. Jr., Skatesh S.J. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass // *Gynecol. Oncol.* 2009. V. 112. No. 1. P. 40–46. Doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.0317.
7. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J., Turner J., Frost C., Grudzinskas J.G. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990. V. 97. No. 10. P. 922–929. Doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x.
8. Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F.E., Onsrud M., Kiserud T., Halvorsen T., Nustad K. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996. V. 103. No. 8. P. 826–831. Doi: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09882.x.
9. Abdulrahman G.O. Jr., McKnight L., Lutchman Singh K. The risk of malignancy index (RMI) in women with adnexal masses in Wales // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2014. V. 53. No. 3. P. 376–381. Doi: 10.1016/j.tjog.2014.05.002.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ovarian cancer: recognition and initial management. Clinical guideline, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/resources/ovarian-cancer-recognition-and-initial-management-35109446543557> (2011, accessed 15 July 2019).
11. Karlsen M.A., Sandhu N., Hogdall C., Christensen I.J., Nedergaard L., Lundvall L., Engelholm S.A., Pedersen A.T., Hartwell D., Lydolph M., Laursen I.A., Hogdall E.V.S. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass // *Gynecol. Oncol.* 2012. V. 127. No. 2. P. 379–383. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.106.
12. Medeiros L.R., Rosa D.D., da Rosa M.I., Bozzetti M.C. Accuracy of ultrasonography with color Doppler in ovarian tumor: a systematic quantitative review // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009. V. 19. No. 2. P. 230–236. Doi: 10.1111/IGC.0b013e31819c1369.
13. Borisova E.A., Bulanov M.N., Pashov A.I., Makarenko T.A., Narkevich A.N. Ultrasound and tumor markers (CA125, HE4, ROMA) in ovarian cancer diagnosis // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2015. No. 6. P. 36–52. (Article in Russian)
14. Glantz S. *Primer of Biostatistics*. Translation from English. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. (Book in Russian)
15. Van Gorp T., Veldman J., Van Calster B., Cadron I., Leunen K., Amant F., Timmerman D., Vergote I. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses // *Eur. J. Cancer*. 2012. V. 48. No. 11. P. 1649–1656. Doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.003.
16. Auekitrungrueng R., Tinnangwattana D., Tantipalakorn C., Charoenratana C., Lerthiranwong T., Wanapirak C., Tongsong T. Comparison of the diagnostic accuracy of International Ovarian Tumor Analysis simple rules and the risk of malignancy index to discriminate between benign and malignant adnexal masses // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019. V. 146. No. 3. P. 364–369. Doi: 10.1002/ijgo.12891.
17. Meys E.M.J., Jeelof L.S., Achten N.M.J., Slanzen B.F.M., Lambrechts S., Kruitwagen R.F.P.M., Van Gorp T. Estimating risk of malignancy in adnexal masses: external validation of the ADNEX model and comparison with other frequently used ultrasound methods // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 49. No. 6. P. 784–792. Doi: 10.1002/uog.17225.

Comparative assessment of algorithms for differential diagnosis of ovarian masses (ROMA, RMI)

A.V. Ulyanova¹, Yu.N. Ponomareva¹, I.B. Manukhin², V.V. Kapustin^{2,3}

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

³ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow

A.V. Ulyanova – M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow. Yu.N. Ponomareva – M.D., Ph.D., Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow. I.B. Manukhin – M.D., Ph.D., Professor, Director, Division of Obstetrics and Gynecology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow. V.V. Kapustin – M.D., Ph.D., Professor, Division of Radiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head of Ultrasound Diagnostics Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow.

The aim of the study was to compare the effectiveness of the ROMA and RMI algorithms in the ovarian masses malignancy prediction. A total of 188 women with uni- or bilateral ovarian masses were examined. Postoperative histological evaluation was performed in all patients. In 126 (67.0%) of them benign ovarian masses were revealed (first group), in 62 (33.0%) ovarian masses were malignant (second group). The menopause subgroup of the first group consisted of 78 out of 126 (61.9%) patients, of the second group – 48 out of 62 (77.4%) ($P < 0.05$). When comparing groups and subgroups of patients, significant differences of ROMA and RMI values were obtained ($P < 0.05$). The RMI has higher diagnostic accuracy compared to the ROMA (AUC, sensitivity, and specificity of 0.93, 85.5%, and 96.8% versus 0.89, 87.1%, and 83.3%, respectively). The RMI assessing can be recommended as the first step of the ovarian masses characterization.

Key words: ultrasound, malignant ovarian tumors, tumor markers, CA125, HE4, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA), risk of malignancy index (RMI).

Citation: Ulyanova A.V., Ponomareva Yu.N., Manukhin I.B., Kapustin V.V. Comparative assessment of algorithms for differential diagnosis of ovarian masses (ROMA, RMI) // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020. No. 2. P. 48–59.

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-48-59. (Article in Russian)

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-60-90

Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов

А.Г. Овчинников^{1, 2}, Ф.Т. Агеев¹, М.Н. Алехин³, Ю.Н. Беленков⁴,
Ю.А. Васюк², А.С. Галявич⁵, С.Р. Гиляревский⁶, Ю.М. Лопатин^{7, 8},
В.Ю. Мареев⁹, Ю.В. Мареев¹⁰, В.В. Митьков⁶, А.В. Потехина¹,
Т.С. Простакова¹, М.К. Рыбакова⁶, М.А. Саидова¹, А.Б. Хадзегова¹¹,
М.Ю. Чернов¹², Е.Н. Ющук², С.А. Бойцов¹

Согласованное мнение экспертов, выработанное под эгидой Федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России), Общероссийской общественной организации “Общество специалистов сердечной недостаточности” (ОССН) и Общероссийской общественной организации “Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине” (РАСУДМ)

¹ Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова
ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии”
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический
университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Москва

³ ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия”
Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

⁴ ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет), г. Москва

⁵ ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет”
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

- ⁶ ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
- ⁷ ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград
- ⁸ ГБУЗ “Волгоградский областной клинический кардиологический центр”, г. Волгоград
- ⁹ ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, г. Москва
- ¹⁰ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
- ¹¹ ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
- ¹² ФГБУ “Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко” Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва

Диагностика сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса сопряжена с определенными трудностями, поскольку многие пациенты с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса имеют незначительную диастолическую дисфункцию левого желудочка и нормальное давление его наполнения в покое. Для улучшения диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса используется диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой (диастолический стресс-тест), позволяющая выявить признаки повышения давления наполнения во время нагрузки. В настоящем согласованном мнении экспертов разъясняется необходимость проведения диастолического стресс-теста для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса с клинической и патофизиологической точек зрения, определяются показания к тесту с описанием его методологических аспектов, рассматриваются во-

просы применения теста у особых категорий пациентов.

Ключевые слова: стресс-эхокардиография, левый желудочек, давление наполнения, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, диагностика, диастолический стресс-тест.

Цитирование: Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Митьков В.В., Потехина А.В., Простак Т.С., Рыбакова М.К., Саидова М.А., Хадзегова А.Б., Чернов М.Ю., Ющук Е.Н., Бойцов С.А. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 2. С. 60–90. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-60-90.

А.Г. Овчинников – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Ф.Т. Агеев – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. М.Н. Алехин – д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва. Ю.Н. Беленков – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Клиники госпитальной терапии имени А.А. Остроумова, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФGAOY BO “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва. Ю.А. Васюк – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1, проректор по региональному развитию ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.С. Галевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань. С.Р. Гиляревский – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Ю.М. Лопатин – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет”; заведующий первым кардиологическим отделением ГБУЗ “Волгоградский областной клинический кардиологический центр”, г. Волгоград. В.Ю. Мареев – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, г. Москва. Ю.В. Мареев – к.м.н., научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. В.В. Митьков – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.В. Потехина – к.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Т.С. Простакова – к.м.н., врач функциональной диагностики отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. М.К. Рыбакова – д.м.н., профессор кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. М.А. Саидова – д.м.н., профессор, заведующая отделением ультразвуковой диагностики Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.Б. Хадзегова – д.м.н., профессор, профессор кафедры общей терапии ФДПО ФGAOY BO “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. М.Ю. Чернов – врач функциональной диагностики Центра функционально-диагностических исследований ФГБУ “Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко” Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва. Е.Н. Ющук – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. С.А. Бойцов – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а, НМИЦ кардиологии, отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий. Овчинников Артем Германович.
Тел.: +7 (916) 505-79-58. E-mail: artcardio@mail.ru

Введение

Половина пациентов с сердечной недостаточностью имеют сохраненную фракцию выброса [1]. Распространенность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) по отношению к другой форме сердечной недостаточности – с низкой фракцией выброса – ежегодно увеличивается на 1%, что связано с неуклонным старением населения развитых стран [2, 3]. СНсФВ характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом: согласно обсервационным исследованиям каждый второй пациент с СНсФВ требует повторной госпитализации в течение полугода после выписки из стационара [3], а годовичная смертность среди пациентов с СНсФВ, которые были госпитализированы из-за обострения заболевания, достигает 30% [4]. Несмотря на огромную медицинскую и социальную значимость, до сих пор не найдены средства, способные улучшить прогноз при СНсФВ [5]. Во всем мире активно ведется поиск препаратов, способных целенаправленно воздействовать на те или иные звенья патогенеза СНсФВ. Оценить эффективность этих препаратов можно будет лишь в клинических исследованиях, участники которых будут иметь грамотно верифицированный диагноз “СНсФВ”.

Диагностика СНсФВ вызывает большие сложности. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению сердечной недостаточности для постановки диагноза “СНсФВ” необходимы: 1) симптомы или признаки сердечной недостаточности, 2) сохраненная фракция выброса левого желудочка ($\geq 50\%$), 3) эхокардиографические доказательства диастолической дисфункции и повышенный уровень мозгового натрийуретического гормона [6, 7]. Основным гемодинамическим нарушением при СНсФВ является повышение давления наполнения левого желудочка (или среднего давления в левом предсердии), обусловленное диастолической дисфункцией [8]. Помимо диастолической дисфункции к повышению давления наполнения могут приводить и некоторые другие патологические состояния сердца: пороки клапанов, ишемия миокарда, динамическая митральная недостаточность, динамическая обструкция выносящего трак-

та левого желудочка. Повышенное давление наполнения левого желудочка является основной причиной сердечной одышки и низкой переносимости физической нагрузки у пациентов с сердечной недостаточностью. Давление наполнения можно напрямую измерить при зондировании сердца, и это исследование является золотым стандартом диагностики СНсФВ [9]. Однако в силу дороговизны и инвазивного характера зондирование не подходит для повседневной клинической практики, и сегодня ведущее место в диагностике СНсФВ занимает эхокардиография, которая позволяет быстро и достаточно точно оценить диастолическую функцию и давление наполнения левого желудочка.

Согласно рекомендациям различных сообществ (руководству Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению сердечной недостаточности; совместному руководству Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации, посвященному ультразвуковой оценке диастолической функции левого желудочка) для постановки диагноза “СНсФВ” требуется обнаружение ультразвуковых признаков повышенного давления наполнения левого желудочка: расширения левого предсердия, гипертрофии левого желудочка, легочной гипертензии, повышенного доплеровского соотношения E/e' [6, 10]. Однако повышенное давление наполнения левого желудочка в покое обычно встречается при далеко зашедших стадиях сердечной недостаточности или при обострении заболевания, в то время как у пациентов с начальными стадиями заболевания и без признаков задержки жидкости давление наполнения в покое обычно нормальное и повышается лишь при нагрузке [9, 11, 12]. Как было показано в недавнем исследовании с применением инвазивных методов обследования, до 45% пациентов с СНсФВ в покое имеют давление наполнения левого желудочка (давление заклинивания в легочных капиллярах в конце выдоха) менее 15 мм рт. ст., однако при нагрузке оно значительно повышается (становится выше 25 мм рт. ст.) [13]. Это согласуется с хорошо известным фактом, что при сердечной недостаточности самым частым нарушением диастолической функ-

ции левого желудочка является изолированное замедление расслабления, или диастолическая дисфункция I степени [10], при которой среднее давление в левом предсердии в покое нормальное, а уровень мозгового натрийуретического гормона находится в пределах нормальных значений [14].

Поэтому, если ориентироваться исключительно на вышеупомянутые критерии диагностики [6, 10], многим пациентам, страдающим СНсФВ, диагноз не будет своевременно установлен, что повлечет за собой задержку в назначении терапии. В исследовании, выполненном в клинике Мейо (США), где диагноз “СНсФВ” верифицировали с помощью зондирования сердца, вышеупомянутый диагностический алгоритм Европейского общества кардиологов показал недопустимо низкую чувствительность в выявлении пациентов с СНсФВ – всего в 60% [13]. Кроме того, у пожилых людей, которых среди пациентов с СНсФВ большинство, симптомы сердечной недостаточности неспецифичны и могут быть связаны с внесердечными причинами, такими как анемия, ожирение или хроническая обструктивная болезнь легких [15]. В этом случае важно уточнить причину симптомов, поскольку от этого будет зависеть дальнейшее ведение и прогноз пациента.

Для улучшения диагностики СНсФВ рекомендуется использовать диастолический стресс-тест (ДСТ), представляющий собой разновидность трансторакальной стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой и позволяющий выявить признаки повышения среднего давления в левом предсердии во время нагрузки. Согласно недавним европейским рекомендациям по диагностике СНсФВ, проведение ДСТ является важнейшим компонентом диагностического алгоритма СНсФВ [16]. На сегодняшний день доказаны высокая воспроизводимость ДСТ, его корректность в отражении давления наполнения и высокая прогностическая значимость. Настоящее согласованное мнение экспертов направлено на обоснование необходимости широкого внедрения данного неинвазивного теста в структуру обследования пациентов с подозрением на СНсФВ и имеет целью разъяснить необходимость проведения ДСТ для диагностики СНсФВ с клини-

ческой и патофизиологической точек зрения, определить показания к тесту с описанием его методологических аспектов, рассмотреть вопросы применения теста у особых категорий пациентов.

Ключевые положения

- Симптомы сердечной недостаточности малоспецифичны, и для диагностики СНсФВ необходимо доказать наличие у пациента повышения давления наполнения левого желудочка.

- У многих пациентов с СНсФВ, особенно у лиц с диастолической дисфункцией I степени, давление наполнения левого желудочка в покое нормальное, но повышается при нагрузке, что можно выявить с помощью ДСТ.

Патофизиологическое обоснование использования ДСТ для диагностики СНсФВ

Для того чтобы организм нормально переносил физическую нагрузку, необходимо, чтобы минутный объем сердца увеличился в несколько раз, при этом давление наполнения обоих желудочков должно оставаться нормальным [17]. У здоровых людей во время нагрузки минутный объем сердца возрастает за счет нескольких четко скоординированных механизмов: увеличения сократимости и ускорения активного расслабления обоих желудочков, системной вазодилатации, повышения частоты сердечных сокращений, повышения преднагрузки (рис. 1) [18]. Повышение преднагрузки происходит за счет увеличения венозного возврата к сердцу [19] и направлено на дополнительное растяжение кардиомиоцитов, что по механизму Франка-Старлинга заставляет их сильнее сокращаться, что и приводит к повышению ударного объема. Росту последнего в немалой степени способствует системная вазодилатация, благодаря чему облегчается изгнание крови из левого желудочка [20].

Поддержание нормального давления наполнения левого желудочка при нагрузке является весьма сложной задачей, поскольку увеличение объема наполнения и уменьшение времени наполнения (из-за синусовой тахикардии) создают благоприятные условия для роста давления наполнения.

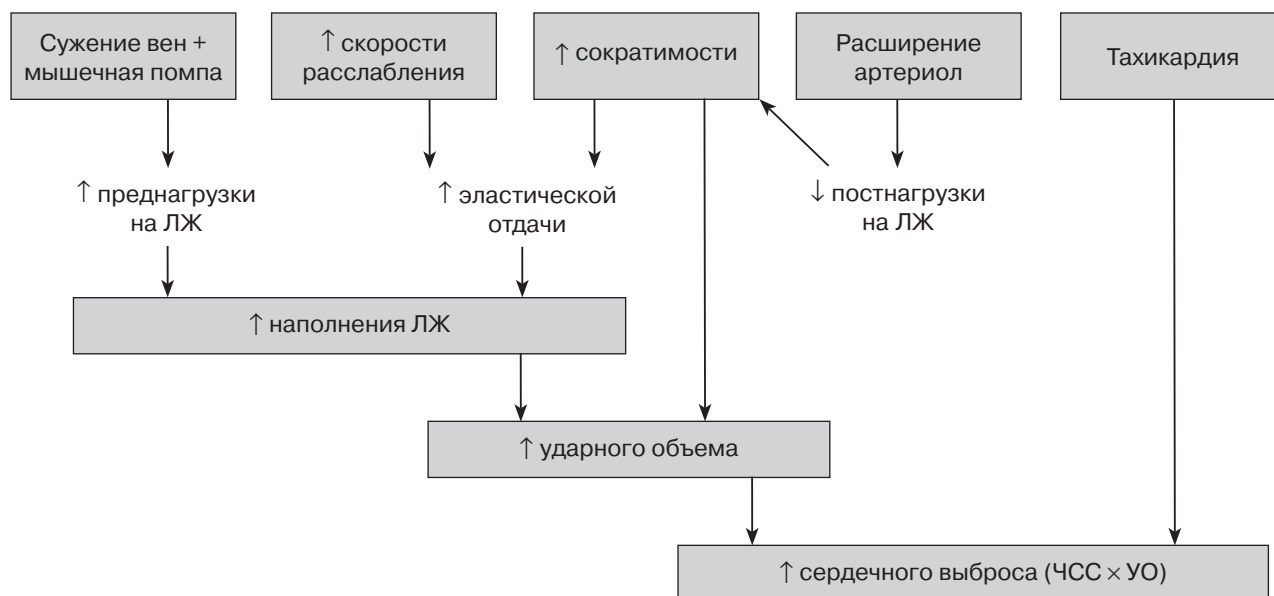


Рис. 1. Механизмы повышения сердечного выброса при нагрузке. Значительное увеличение сердечного выброса при нагрузке достигается за счет нескольких четко скоординированных эффектов: артериальной вазодилатации, положительного луситропного эффекта, повышения сократимости обоих желудочков, частоты сердечных сокращений и преднагрузки. ЛЖ – левый желудочек, ЧСС – частота сердечных сокращений, УО – ударный объем.

Однако в норме этого не происходит, что достигается за счет значительного ускорения процессов активного расслабления и усиления присасывающего эффекта миокарда [21]. Последний связан с эластической отдачей пружинных элементов сердца – внутриклеточных молекул титина и интерстициального коллагена (в меньшей степени), а также со скоростью закачивания ионов кальция в саркоплазматический ретикулум с помощью молекул SERCA – специальной кальциевой АТФазы, расположенной на поверхности саркоплазматического ретикулума. При нагрузке значительное ускорение процесса расслабления происходит благодаря луситропному действию норадреналина, который через фосфорилирование регуляторного белка фосфоламбана повышает активность молекул SERCA, тем самым обеспечивая более быстрое закачивание ионов кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум кардиомиоцита. Увеличению присасывающего эффекта левого желудочка способствует повышение сократимости желудочка при нагрузке, что приводит к более сильному сжатию титиновых пружин и, соответственно, к их более сильной отдаче во время диастолы [21].

Благодаря ускорению процесса расслабления и усилению присасывающего эффекта при нагрузке (оба эффекта проявляются в виде повышения скорости диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу – скорости e') снижается минимальное давление в левом желудочке, что приводит к повышению раннего диастолического трансмитрального градиента давления и скорости раннего диастолического кровотока – скорости E (рис. 2) [22]. Поэтому у здоровых людей при нагрузке скорости E и e' возрастают примерно в равной степени, и соотношение E/e' почти не изменяется [23, 24]. Кроме того, при нагрузке значительно повышается податливость левого желудочка, предположительно за счет цАМФ-зависимого фосфорилирования молекул титина [25], благодаря чему увеличивается “вместимость” желудочка, и он легко справляется с повышенной преднагрузкой. Способность сердца увеличивать объем своего наполнения при нагрузке без сопутствующего повышения давления наполнения называется диастолическим резервом. Доказано, что доплеровские показатели диастолической функции при нагрузке точнее отражают

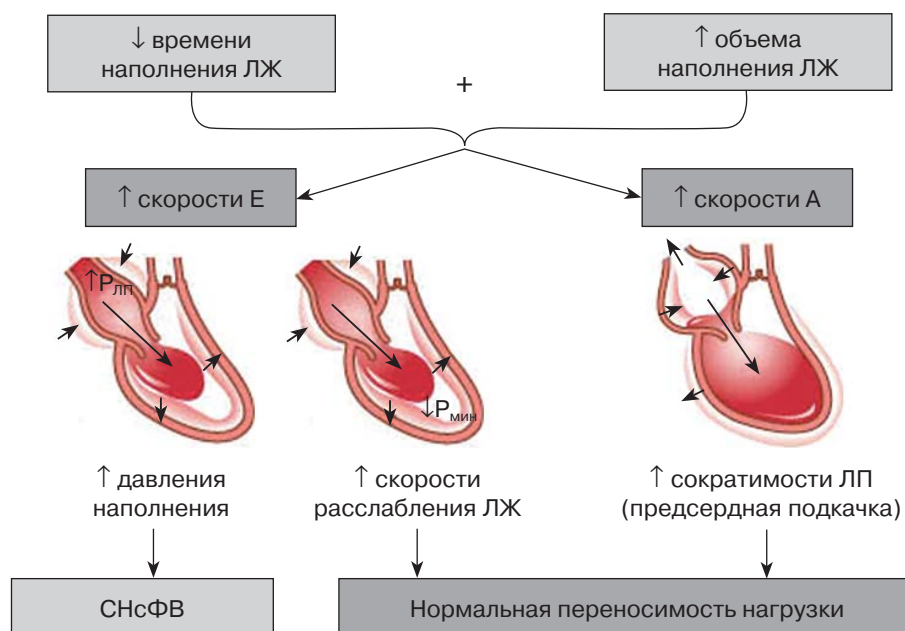


Рис. 2. Способы поддержания должного наполнения левого желудочка при нагрузке. В норме основными механизмами увеличения объема наполнения желудочка при нагрузке являются ускорение его активного расслабления и усиление присасывающего эффекта, что приводит к снижению минимального давления в левом желудочке и повышению раннего диастолического трансмитрального градиента давления (средняя часть рисунка). У бессимптомных пациентов с диастолической дисфункцией I степени процесс расслабления замедлен в покое и не может ускориться в должной степени при нагрузке, поэтому адекватное наполнение желудочка поддерживается с помощью интенсивного сокращения левого предсердия (повышения позднего диастолического трансмитрального градиента давления – правая часть рисунка). У пациентов с СНсФВ предсердная подкачка ослаблена, и должное наполнение желудочка возможно лишь за счет роста давления в левом предсердии, что вновь приводит к повышению раннего диастолического градиента давления, но уже за счет повышения давления в вышележащей камере (левая часть рисунка). ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, А – скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий, E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, $P_{\text{ЛП}}$ – среднее давление в левом предсердии, $P_{\text{мин}}$ – минимальное давление в левом желудочке.

переносимость нагрузки по сравнению с их величинами, зарегистрированными в покое [16]. Так, чем выше скорость e' при нагрузке (то есть чем более сохранен диастолический резерв), тем выше максимальное потребление кислорода.

При большинстве заболеваний сердца самым ранним нарушением диастолической функции является замедление расслабления, или диастолическая дисфункция I степени [26]. В норме процесс расслабления длится 100–140 мс и полностью завершается в фазу быстрого наполнения. При диастолической дисфункции I степени расслабление завершается позже, ближе к концу диастолы. Помимо этого, у данных пациентов ослаблен диастолический резерв. И при нагрузке, когда время наполнения значительно сокращается, скорость расслабления возрастает в меньшей степени, чем

нужно. Из-за этого процесс расслабления может не успеть завершиться к окончанию диастолы [27]. Из-за ослабления диастолического резерва желудочек также не в состоянии уменьшить свое минимальное давление в раннюю диастолу и тем самым усилить свой присасывающий эффект [28]. Однако у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией I степени нормальное наполнение желудочка в покое, равно как и адекватное увеличение объема наполнения, поддерживается за счет усиления сократимости левого предсердия – активации предсердной подкачки (см. рис. 2). Важно, что с помощью этого механизма поддерживается нормальное давление наполнения: безусловно, в момент предсердной систолы давление в левом предсердии повышается, но поскольку продолжительность систолы предсердий не превышает

100–150 мс, среднее давление в левом предсердии (которое измеряют на протяжении всего сердечного цикла) остается нормальным.

У пациентов с СНсФВ так же, как и у бессимптомных пациентов с диастолической дисфункцией I степени, ослаблен диастолический резерв, из-за чего они не способны в должной мере увеличить скорость расслабления миокарда при нагрузке. Однако у них, в отличие от бессимптомных пациентов, также ослаблен и резерв сокращения левого предсердия. В результате дисфункции левого предсердия должный прирост объема наполнения левого желудочка при нагрузке и, соответственно, увеличение предсердно-желудочкового градиента давления и скорости E возможны лишь за счет роста среднего давления в левом предсердии (см. рис. 2) [29, 30]. Скорость e' при нагрузке если и повышается, то в существенно меньшей степени, чем скорость E , что приводит к существенному росту соотношения E/e' [31–34].

Сократимость левого предсердия у пациентов с СНсФВ может быть снижена как за счет необратимых органических изменений в предсердии (что гемодинамически проявляется в виде так называемой необратимой рестрикции), так и за счет функциональных изменений. В последнем случае дисфункция предсердия возникает в результате значимого повышения его посленагрузки (в виде давления в левом желудочке перед систолой предсердий), с которой левое предсердие не в состоянии справиться, из-за чего его сократимость падает – возникает так называемое посленагрузочное разобщение [35]. В свою очередь, высокая посленагрузка на левое предсердие связана с повышением жесткости левого желудочка в результате фиброза миокарда и снижения растяжимости кардиомиоцитов. В последнем случае имеют место окисление пружинных элементов молекул титина и их изоформный сдвиг в сторону синтеза более жестких молекул типа N2B взамен более растяжимых молекул типа N2A [25].

При СНсФВ давление левого желудочка перед предсердной систолой в покое обычно нормальное, однако при нагрузке существенно повышается, что связано с острым повышением жесткости левого желудочка [27]. Неспособность левого предсердия со-

кращаться против высокой посленагрузки носит обратимый характер, поэтому гемодинамическая разгрузка сердца с помощью диуретиков часто сопровождается восстановлением сократимости левого предсердия и улучшением наполнения левого желудочка [35]. Показано, что функциональные нарушения левого предсердия являются самыми ранними патофизиологическими нарушениями при переходе от бессимптомного течения заболевания к СНсФВ [36, 37]. Поскольку на ранней стадии сердечной недостаточности среднее давление в левом предсердии повышается лишь при нагрузке, его объем может быть нормальным [36, 37].

При СНсФВ даже с помощью повышения давления наполнения во время нагрузки левому желудочку не удастся увеличить свой ударный объем в должной мере, что приводит к недостаточному поступлению кислорода к работающим мышцам [38, 39].

Ключевые положения

- Основным механизмом нормальной переносимости нагрузки является усиление присасывающего эффекта левого желудочка вследствие ускорения процессов активного расслабления, что позволяет значительно увеличить наполнение желудочка без роста давления наполнения.

- У пациентов с СНсФВ поддержание адекватного наполнения левого желудочка при нагрузке возможно лишь ценой повышения давления наполнения.

Оценка давления наполнения левого желудочка при нагрузке и клинические показания для использования ДСТ для диагностики СНсФВ

Во время ДСТ динамику давления наполнения левого желудочка обычно оценивают по соотношению максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу (соотношению E/e') [10, 13, 31, 32, 34, 40–42]. На сегодняшний день соотношение E/e' является лучшим неинвазивным способом оценки давления наполнения [43–46]. Скорость E определяется градиен-

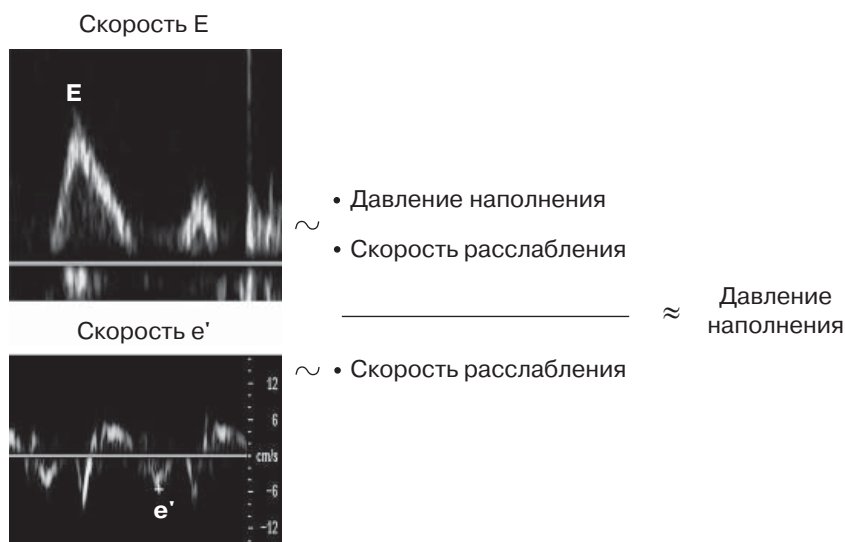


Рис. 3. Использование доплеровского соотношения E/e' для оценки давления наполнения левого желудочка. Скорость раннего диастолического трансмитрального кровотока (E) зависит от давления наполнения и расслабления миокарда, в то время как скорость диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу (e') зависит преимущественно от процесса расслабления. Если произвести индексацию скорости E по скорости e' (то есть разделить одну скорость на другую), то влияние расслабления на скорость E будет устранено, и соотношение E/e' будет напрямую отражать давление наполнения.

том давления между левым предсердием и левым желудочком в раннюю диастолу. Этот градиент может быть увеличен в результате роста среднего давления в левом предсердии и/или снижения минимального давления в левом желудочке, которое, в свою очередь, определяется скоростью расслабления его миокарда. Поэтому одна и та же скорость E может быть зарегистрирована как при нормальном, так и при повышенном давлении в левом предсердии, и по одной лишь скорости E нельзя судить о давлении в левом предсердии. Однако это ограничение можно преодолеть, если произвести индексацию скорости E по скорости e' как показателю, точно отражающему состояние расслабления левого желудочка [24, 47–49]. Это позволит определить ту долю давления в левом предсердии, которую приходится затрачивать на преодоление влияния со стороны замедленного расслабления с целью поддержания требуемого раннего диастолического градиента давления (рис. 3). При оценке скорости e' и соотношения E/e' следует усреднять значения скоростей e' , измеренных в медиальной и латеральной частях митрального фиброзного кольца с помощью тканевого импульсно-волнового доплеровского исследования [10, 16, 32].

В норме соотношение E/e' при нагрузке почти не изменяется, оставаясь в пределах от 6 до 8 [23, 50]. Если же при нагрузке повышается давление наполнения, то параллельно этому повышается и соотношение

E/e' , и если оно достигнет 15, то проба считается положительной [16]. Показано, что соотношение $E/e' \geq 15$ при нагрузке с очень высокой специфичностью позволяет выявить пациентов со сниженной переносимостью нагрузки [31, 51] и значительно улучшает точность диагностики СНсФВ [13]. На рис. 4 представлено два примера: пациента с внесердечной одышкой, у которого соотношение E/e' при нагрузке почти не изменилось, и пациента с СНсФВ, у которого на высоте нагрузки отмечалось значительное повышение соотношения E/e' .

О давлении наполнения левого желудочка можно судить и по величине давления в легочной артерии. Это связано с тем, что среднее давление в левом предсердии является важнейшим компонентом давления в легочной артерии (наряду с ударным объемом правого желудочка и легочным сосудистым сопротивлением). И, если при нагрузке произойдет повышение давления в левом предсердии, одновременно с этим повысится и давление в легочной артерии. В исследовании с применением инвазивного контроля у 88% пациентов с СНсФВ отмечалось значимое повышение систолического давления в легочной артерии при нагрузке, и если оно превышало 45 мм рт. ст., то это с чувствительностью 96% и специфичностью 95% свидетельствовало о наличии у пациента СНсФВ [11].

При эхокардиографии о давлении в легочной артерии обычно судят по скорости трикуспидальной регургитации, и чем она

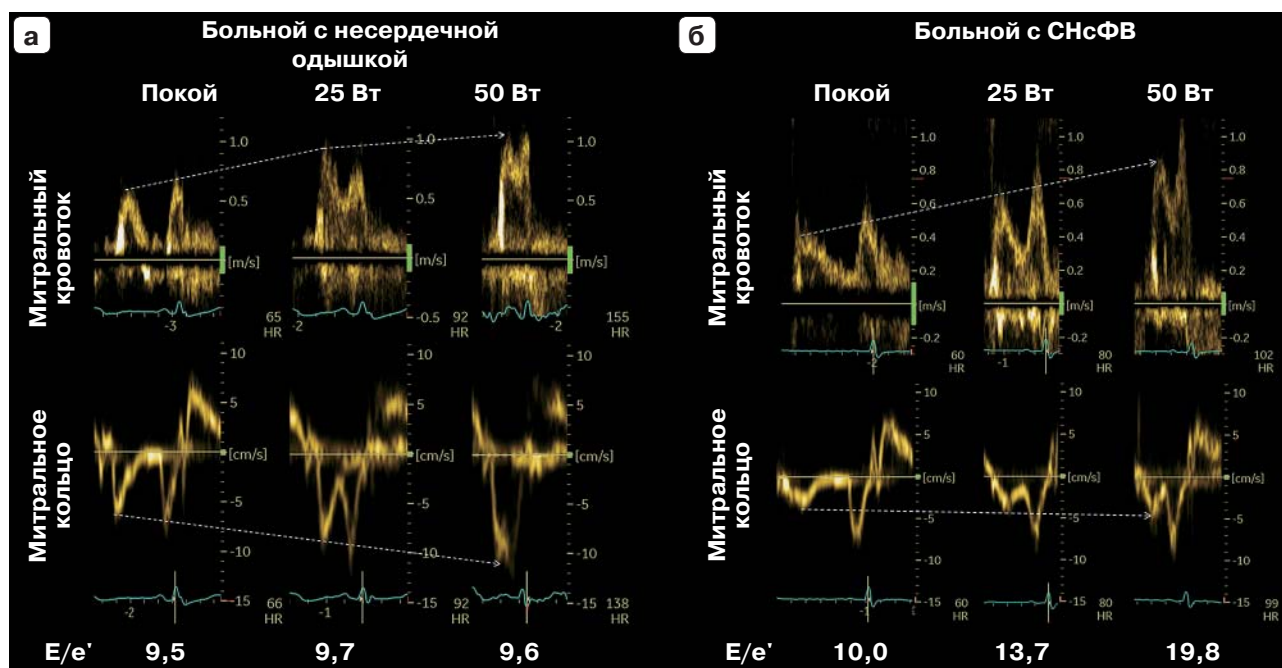


Рис. 4. Использование ДСТ у бессимптомного пациента с диастолической дисфункцией I степени (а) и у пациента с СНсФВ (б). У бессимптомного пациента (а) при нагрузке скорости E и e' увеличились примерно в равной степени, в результате чего соотношение E/e' не изменилось. У пациента с СНсФВ (б) скорость E увеличилась в гораздо большей степени, чем скорость e', что привело к существенному росту соотношения E/e'. E/e' – соотношение максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу.

выше, тем выше градиент давления между правым желудочком и правым предсердием и, соответственно, выше давление в легочной артерии [52]. При условии получения потока трикуспидальной регургитации приемлемого качества скорость этого потока очень тесно соотносится с инвазивно измеренным систолическим давлением в легочной артерии как в покое, так и при нагрузке [41]. Если скорость трикуспидальной регургитации при нагрузке превышает 3,4 м/с, то это существенно повышает точность диагностики СНсФВ [16]. Ранее предлагали меньшее пороговое значение – 2,8 м/с [10]. Однако в настоящее время предлагается использовать более высокую точку разделения – 3,4 м/с [16]. В любом случае, диагноз “СНсФВ” не может быть выставлен лишь на основании изолированного повышения скорости трикуспидальной регургитации (то есть без должного повышения соотношения E/e'), поскольку значимый изолированный рост давления в легочной артерии может быть связан со скрытой артериальной легочной гипертензией [53].

Следует помнить об ограничениях использования соотношения E/e' и максимальной скорости трикуспидальной регургитации для оценки давления наполнения левого желудочка. В нескольких исследованиях было показано, что соотношение E/e' не более чем умеренно, хотя и высоко достоверно, коррелирует с инвазивно измеренным давлением наполнения при нагрузках различной интенсивности: от повседневной до субмаксимальной [13, 31, 51, 54]. При нагрузке соотношение E/e' возрастает в меньшей степени, чем инвазивно измеренное давление наполнения, что приводит к недооценке давления наполнения по соотношению E/e' на высоте нагрузки [13]. Соотношение E/e' малоинформативно при выраженном обызвествлении митрального кольца, поскольку в этом случае низкая скорость e' связана с существенным ограничением подвижности базальных участков левого желудочка из-за кальциноза кольца [55].

ДСТ можно использовать для оценки эффективности терапии у пациентов с низкой фракцией выброса, однако у этих пациен-

тов E/e' соотносится с давлением наполнения левого желудочка слабее, чем при СНсФВ [56]. Возможно, это связано с тем, что при низкой сократимости и расширении левого желудочка скорость e' в большей степени зависит от давления наполнения (от растягивающей силы), нежели от процесса расслабления. При СНсФВ скорость e' , наоборот, в основном зависит от расслабления миокарда, поэтому по мере роста давления наполнения скорость e' будет повышаться в меньшей степени, чем при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СНнФВ), что при сопоставимом повышении давления наполнения приведет к большему приросту соотношения E/e' по сравнению с пациентами с СНнФВ [57].

Основным недостатком использования максимальной скорости трикуспидальной регургитации для оценки динамики давления наполнения является невозможность получить доплеровский спектр струи регургитации приемлемого качества почти у половины пациентов [13].

Динамику давления наполнения левого желудочка при нагрузке также можно оценивать по времени замедления раннего диастолического кровотока (DT). При повышении давления наполнения левого желудочка этот интервал уменьшается более чем на 50 мс от исходной величины [10]. Во время нагрузки также важно следить за возможным появлением/усилением митральной недостаточности или динамической обструкции выносящего тракта левого желудочка; подобные состояния могут самостоятельно приводить к повышению давления наполнения.

ДСТ в первую очередь показан пациентам с нормальной фракцией выброса, одышкой и диастолической дисфункцией I степени (изолированным замедлением расслабления и нормальным давлением наполнения левого желудочка в покое) для уточнения генеза одышки. Если во время ДСТ повышается давление наполнения, сердечный характер одышки не вызывает сомнений, и диагноз “СНсФВ” становится правомочным. Лицам, у которых отсутствуют какие-либо структурные сердечные нарушения и определяется нормальная диастолическая функция в покое (скорость e' , измеренная в медиальной части митрального

кольца, ≥ 7 см/с и скорость e' , измеренная в латеральной части митрального кольца, ≥ 10 см/с), ДСТ не нужен, поскольку вероятность выявления у них повышения давления наполнения при нагрузке крайне низка [10].

У пациентов с повышенным давлением наполнения левого желудочка в покое (у пациентов с диастолической дисфункцией II–III степени или у пожилых пациентов с мерцательной аритмией и сердечно-сосудистыми заболеваниями) нет необходимости в подтверждении СНсФВ с помощью ДСТ, поскольку диагноз “СНсФВ” у этих пациентов доказан самим фактом повышения давления наполнения в покое. Однако стресс-тест у них может быть выполнен для исключения ишемии миокарда, оценки переносимости нагрузки и эффективности лечения [34, 58]. Следует помнить о том, что у пациентов с длительным повышением давления наполнения левого желудочка часто развивается смешанная пре- и посткапиллярная легочная гипертензия [59, 60], в результате чего соотношение E/e' при нагрузке может оставаться неизменным или даже снижаться [61]. Это связано с уменьшением притока крови к левым камерам сердца из-за ослабления сократительного резерва правого желудочка, функционирующего в условиях высокого легочного сосудистого сопротивления [62].

В целом ДСТ дает ложно-положительный результат у 20% бессимптомных пациентов [13], и в сомнительных случаях для уточнения диагноза рекомендовано зондирование сердца, в том числе и при нагрузке [16].

Ключевые положения

• Критерием положительного ДСТ является доплеровское соотношение $E/e' \geq 15$ на любой ступени нагрузки, однако точность диагностики СНсФВ существенно возрастает, если одновременно с этим максимальная скорость трикуспидальной регургитации превышает 3,4 м/с.

• При оценке соотношения E/e' следует усреднять значения скоростей e' , измеренных в медиальной и латеральной частях митрального фиброзного кольца.

- Основным ограничением использования соотношения E/e' при ДСТ является недостаточно высокая корреляция с инвазивно измеренным давлением наполнения при нагрузке, а скорости трикуспидальной регургитации – частое отсутствие у пациентов сколь-либо заметной струи регургитации, из-за чего невозможно получить доплеровский спектр этой струи приемлемого качества.

- ДСТ в первую очередь показан больным с нормальной фракцией выброса, одышкой и диастолической дисфункцией I степени для уточнения генеза одышки. Если во время ДСТ доплеровское соотношение $E/e' \geq 15$ (с или без повышения скорости трикуспидальной регургитации $>3,4$ м/с), то диагноз “СНсФВ” становится очевидным. Если соотношение E/e' во время нагрузки остается менее 15, целесообразно рассмотреть альтернативную причину одышки.

- У пациентов с нормальной фракцией выброса, у которых давление наполнения левого желудочка повышено уже в покое (с диастолической дисфункцией II–III степени), диагноз “СНсФВ” не вызывает сомнений, однако у таких пациентов стресс-тест может быть выполнен для выявления стресс-индуцированной ишемии миокарда и оценки переносимости нагрузки.

- Лицам, у которых отсутствуют какие-либо структурные сердечные нарушения и определяется нормальная диастолическая функция в покое, ДСТ не нужен, поскольку вероятность выявления у них повышения давления наполнения при нагрузке крайне низка.

- При невозможности проведения ДСТ или в сомнительных случаях для уточнения диагноза может быть рассмотрена необходимость проведения зондирования сердца с нагрузочным тестом.

Дополнительные параметры оценки состояния левого желудочка при ДСТ

Снижение диастолического резерва проявляется не только в виде повышения давления наполнения левого желудочка (соотношения E/e'), но и в виде недостаточного ускорения процесса активного расслабле-

ния, что можно оценить с помощью такого показателя, как диастолический функциональный резерв (ДФР), рассчитав последний по одной из формул:

$$\text{ДФР} = \Delta e' \times e'_{\text{в покое}} \quad (1)$$

или

$$\text{ДФР} = \Delta e' \times (1 - 1/e'_{\text{в покое}}) \quad (2)$$

Обе формулы учитывают изменение скорости e' при нагрузке ($\Delta e'$) относительно исходной величины ($e'_{\text{в покое}}$). Значимость ДФР была протестирована в нескольких исследованиях. В исследовании J.W. Ha et al. показали, что уменьшение ДФР соотносится с повышением упругости левого желудочка (рассчитанной как отношение E/e' к ударному объему левого желудочка) и низкой переносимостью нагрузки [63]. В исследовании C. Gibby et al. ДФР и соотношение E/e' при нагрузке ассоциировались с переносимостью нагрузки, однако соотношение E/e' лучше, чем ДФР, коррелировало с прочими показателями, отражающими состояние диастолической функции: возрастом, артериальной гипертонией, толщиной миокарда левого желудочка [64]. Поскольку повышение давления наполнения является конечным гемодинамическим проявлением диастолических нарушений, в настоящее время рекомендуется рассматривать соотношение E/e' при нагрузке как наилучший кумулятивный показатель состояния диастолического резерва [40].

У многих пациентов с СНсФВ имеет место не только нарушение диастолического резерва, но и снижение систолического резерва, когда при нагрузке левый желудочек не в состоянии увеличить свою сократимость в должной степени [65, 66]. В этом случае оценить снижение систолического резерва можно несколькими способами, например, по факту отсутствия должного увеличения ударного объема. Для этого с помощью импульсно-волнового доплеровского исследования следует зарегистрировать кровотоки в выносящем тракте левого желудочка, и, зная диаметр выносящего тракта желудочка, можно вычислить ударный объем по формуле:

$$УО = 2 \pi r^2 \times VTI_{\text{ВТЛЖ}},$$

где УО – ударный объем, r – радиус выносящего тракта левого желудочка, $VTI_{\text{ВТЛЖ}}$ –

интеграл линейной скорости кровотока в выносящем тракте левого желудочка.

Поскольку при нагрузке диаметр выносящего тракта почти не меняется, о динамике ударного объема можно судить по соотношению интегралов линейной скорости кровотока в выносящем тракте левого желудочка, измеренной на высоте нагрузки и в покое. При нагрузке ударный объем левого желудочка увеличивается в среднем на 40%; у пациентов же со сниженным систолическим резервом степень повышения будет меньшей [18].

Во время ДСТ можно оценить динамику минутного объема сердца по формуле:

$$\text{МОС} = \text{УО} \times \text{ЧСС},$$

где МОС – минутный объем сердца, УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

У здоровых людей во время нагрузки минутный объем сердца возрастает в 3 раза, в то время как у пациентов с СНсФВ – лишь в 1,4 раза [30], что связано не только со снижением сократительного резерва (недостаточным приростом ударного объема), но и ослаблением хронотропного резерва, или степени прироста частоты сердечных сокращений – одного из ключевых проявлений СНсФВ [66–70]. В недавнем мета-анализе было показано, что ослабление хронотропного резерва наряду с повышением давления наполнения левого желудочка играет ключевую роль в ограничении переносимости нагрузки у пациентов с СНсФВ [71].

Ключевое положение

• *Дополнительные параметры оценки состояния левого желудочка при ДСТ не рекомендованы для диагностики СНсФВ, но могут быть использованы для оценки тяжести нарушений резервов сердца и оценки эффективности терапии, особенно в клинических исследованиях.*

Методология проведения ДСТ

Перед тем, как приступить к ДСТ, необходимо выполнить эхокардиографическое исследование в покое с тщательной оценкой систолической и диастолической функции левого желудочка [10, 72]. При прове-

дении ДСТ в качестве физической нагрузки обычно используют велоэргометрию в положении лежа. Во многом это связано с тем, что во всех клинических исследованиях, где доплеровские показатели при ДСТ сопоставлялись с инвазивно измеренным давлением наполнения, использовали исключительно велоэргометрию в положении лежа, поскольку лишь в этом случае можно одновременно провести зондирование и эхокардиографическое исследование. Однако для ДСТ также можно использовать велоэргометрию в положении сидя и тредмил-тест, но в этих случаях регистрация показателей диастолической функции возможна лишь по завершении теста и перехода в горизонтальное положение тела [10, 32]. В любом случае выбор способа нагрузки зависит от навыков специалиста и имеющегося в его распоряжении оборудования.

Большинство экспертов не поддерживают использование для ДСТ лекарственной пробы с добутамином, поскольку в этом случае не удастся в полной мере воспроизвести повседневную физическую активность, что является важнейшим условием оценки переносимости нагрузки [10, 32]. Кроме того, при пробе с добутамином соотношение E/e' слабо отражает динамику инвазивно измеренного давления наполнения левого желудочка [73, 74], что делает эту пробу малоприменимой для ДСТ.

Существует несколько протоколов нагрузки на велоэргометре. Самый распространенный вариант предусматривает начальную нагрузку в 25 Вт в течение 3 мин с последующим приростом в 25 Вт каждые 3 мин до появления симптомов, не позволяющих дальнейшее выполнение теста, или достижения целевой частоты сердечных сокращений (85% от максимальной частоты сокращений, которая, в свою очередь, рассчитывается по формуле $220 - \text{возраст}$). В течение всего теста пациент должен поддерживать скорость педалирования в 60 об/мин. Именно этот нагрузочный протокол заявлен как основной в последнем руководстве Европейской ассоциации по сердечной недостаточности, посвященном диагностике СНсФВ [16], а также в совместном руководстве Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по использованию стресс-эхокардиографии

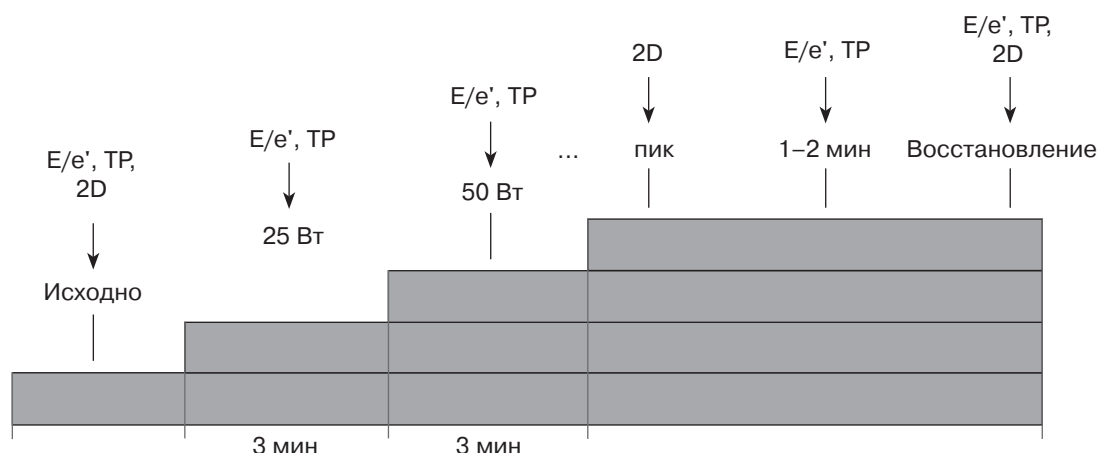


Рис. 5. Стандартный протокол проведения ДСТ. TP – скорость трикуспидальной регургитации, E/e' – соотношение максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, 2D – двумерная эхокардиография.

по показаниям, не связанным с диагностикой ишемической болезни сердца (рис. 5) [32]. Вместо трехминутных ступеней можно использовать двухминутные ступени, однако при этом сокращается время, отводимое на выведение нужных позиций и регистрацию доплеровских показателей [58].

Основной недостаток протокола с приростом нагрузки в 25 Вт – достаточно резкое увеличение нагрузки при переходе со ступени на ступень. Из-за этого максимальная достижимая нагрузка оказывается где-то между ступенями, что препятствует точной оценке функционального резерва и снижает чувствительность пробы. Поэтому можно использовать более щадящий протокол с начальной нагрузкой в 15 Вт и ежеминутным повышением на 5 Вт до достижения частоты сердечных сокращений в $100\text{--}110\text{ мин}^{-1}$ или появления соответствующих симптомов. Этот вариант предпочтителен для пожилых и ослабленных пациентов с выраженными функциональными ограничениями, у которых прирост в 25 Вт между ступенями может оказаться непреодолимым барьером [33]. При тредмил-тесте обычно используют стандартный протокол Брюса; у пожилых пациентов с низкой двигательной активностью может быть использован модифицированный протокол Брюса [58].

На протяжении всего теста следует внимательно следить за артериальным давлением, частотой сердечных сокращений, а также за появлением симптомов. Обычно пациенты прекращают нагрузочный тест

из-за утомления, одышки или слабости в мышцах ног. Многие пациенты с СНсФВ страдают артериальной гипертонией, и во время теста у них может быстро и значительно повыситься артериальное давление. Одной из основных причин преждевременного прекращения нагрузки при СНсФВ является недостаточно быстрый прирост частоты сердечных сокращений, или ослабление хронотропного резерва. Хронотропная недостаточность определяется как неспособность организма разогнать частоту сокращений выше 70–80% от максимальной величины [75–77].

Считается, что пациент плохо переносит нагрузку, если выполненная им нагрузка не превышает 75% от возрастной нормы [16]. Пациенты с СНсФВ обычно прекращают нагрузку раньше обычного, не достигая и 100 Вт. Однако хорошо тренированные пациенты могут переносить большую нагрузку. Впрочем, у них так же, как и у остальных пациентов с СНсФВ, повышается давление наполнения левого желудочка.

В ходе ДСТ соотношение E/e' и скорость трикуспидальной регургитации регистрируют исходно, на каждой ступени нагрузки, на высоте нагрузки (если нет полного слияния волн E и A трансмитрального кровотока) или через 1–2 мин после прекращения нагрузки (если есть полное слияние волн E и A – подробнее см. ниже), а также в восстановительном периоде, обычно через 2–3 мин после прекращения нагрузки. При СНсФВ давление наполнения левого

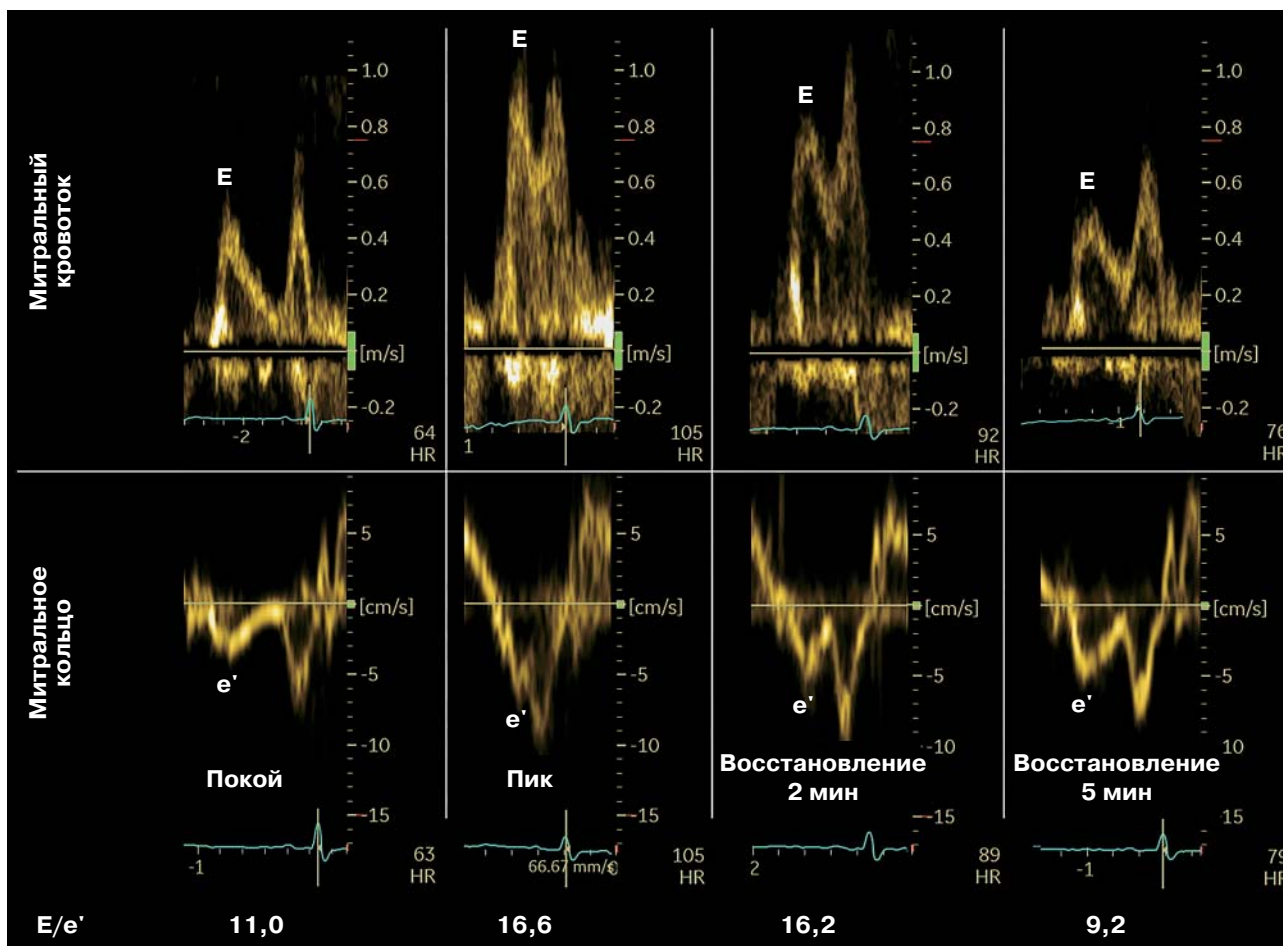


Рис. 6. Принцип регистрации соотношения E/e' при ДСТ. При СНсФВ повышение скорости E , достигнутое при нагрузке, сохраняется в течение нескольких минут после ее прекращения, что позволяет оценивать соотношение E/e' не на самой высоте нагрузки, а несколько позже.

желудочка при нагрузке обычно повышается очень быстро – в течение первых двух минут [11]. Это позволяет сделать принципиальное суждение о его динамике уже в самом начале ДСТ, когда частота сердечных сокращений сравнительно невелика, а визуализация оптимальна при использовании велоэргометра с наклонным ложем. Это особенно важно при проведении теста у пожилых людей, которые в силу возраста и часто сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата не в состоянии выполнить интенсивную нагрузку.

Если на высоте нагрузки отмечается полное слияние волн E и A (а также волн e' и a'), то соотношение E/e' следует рассчитать или непосредственно перед полным слиянием волн E и A в ходе нагрузки, или уже после завершения теста, дождавшись разъединения волн E и A [10, 32]. Полное слия-

ние волн E и A чаще встречается при тредмил-тесте, при котором обычно достигается более высокая частота сердечных сокращений по сравнению с велоэргометрией в положении лежа. Повышение давления наполнения, спровоцированное нагрузкой, обычно нормализуется не сразу после прекращения нагрузки, а лишь спустя 1–2 мин [63], что позволяет зарегистрировать скорости E и e' не на высоте нагрузки, а позже, когда частота сердечных сокращений снижается настолько, что волны E и A и волны e' и a' успевают разъединиться (рис. 6). В течение же того времени по завершении нагрузки, пока еще сохраняется слияние доплеровских волн, можно оценить локальную сократимость левого желудочка, а также максимальную скорость трикуспидальной регургитации, на которую частота сердечных сокращений существенно не вли-

яет. Отсроченная регистрация соотношения E/e' позволяет избежать помех, связанных с интенсивным движением туловища пациента при максимальных нагрузочных усилиях. Использование ультразвуковых контрастных препаратов с целью улучшения визуализации левого желудочка делает невозможным точное измерение скорости e' ; в этом случае динамику давления наполнения оценивают по скорости трикуспидальной недостаточности.

В ряде эхокардиографических лабораторий ДСТ совмещают с кардиопульмональным нагрузочным тестом, что позволяет не только оценивать динамику давления наполнения левого желудочка при нагрузке, но и предельно точно определять переносимость нагрузки [78–82]. Основным ограничением подобного подхода является дискомфорт пациента из-за множества приспособлений, расположенных на его лице и теле, из-за чего он может преждевременно прекратить выполнять нагрузку. Критерием сниженной переносимости нагрузки является пиковое потребление кислорода <20 мл/кг/мин, а критерием вентиляционной неэффективности – наклон соотношения минутной вентиляции к образованию оксида углерода (VE/VCO_2) ≥ 30 [83, 84].

Ключевые положения

- При проведении ДСТ предпочтение следует отдавать велоэргометрии в положении лежа; оптимальным является протокол с начальной нагрузкой в 25 Вт в течение 3 мин с последующим приростом на 25 Вт каждые 3 мин до достижения целевой частоты сердечных сокращений (85% от максимальной) или появления симптомов, не позволяющих дальнейшее выполнение теста.

- У пожилых пациентов с выраженными функциональными ограничениями возможно применение более щадящего протокола с начальной нагрузкой в 15 Вт и ежеминутным повышением на 5 Вт до достижения частоты сердечных сокращений в $100\text{--}110\text{ мин}^{-1}$ или появления соответствующих симптомов.

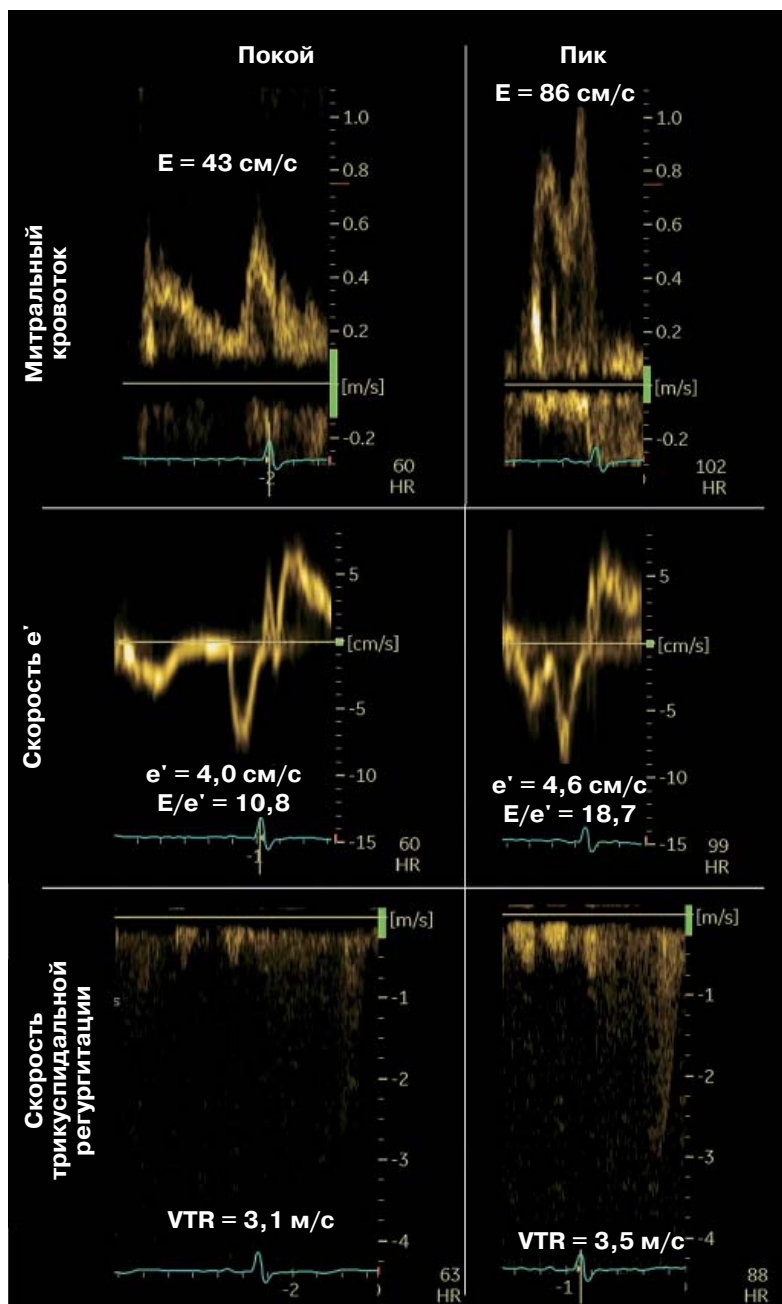
- Лекарственная проба с добутами-ном не рекомендована для ДСТ.

- Во время ДСТ динамику давления наполнения левого желудочка оценивают по соотношению E/e' и максимальной скорости трикуспидальной регургитации. Эти показатели регистрируют исходно, на каждой ступени нагрузки, на высоте нагрузки или в течение 1–2 мин после ее завершения, а также в восстановительном периоде.

- Если на высоте нагрузки отмечается полное слияние волн E и A доплеровского спектра трансмитрального диастолического потока из-за высокой частоты сердечных сокращений, то сначала оценивают локальную сократимость левого желудочка и максимальную скорость трикуспидальной регургитации, а сразу после разъединения волн E и A измеряют скорости E и e' .

Пример использования ДСТ для диагностики СНсФВ

Женщина, 72 лет, с артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2-го типа и ожирением 2-й степени жалуется на одышку при незначительной физической нагрузке. При эхокардиографии у пациентки выявлены нормальная фракция выброса (55%), незначительная концентрическая гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда равен 105 г/м^2), незначительное увеличение левого предсердия (индекс его максимального объема равен 35 мл/м^2), диастолическая дисфункция I степени, снижение скоростей e' , измеренных в медиальной и латеральной частях митрального фиброзного кольца, и соотношение E/e' в серой зоне (10,8; то есть больше 8, но меньше 15). В анализе крови нормальный уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического гормона (105 пг/мл при норме $<125\text{ пг/мл}$). При функциональном исследовании внешнего дыхания выявлены вентиляционные нарушения по обструктивному типу умеренной степени выраженности, что не позволяло исключить заболевание легких как основную причину одышки. Поскольку диастолическая дисфункция у пациентки была незначительной, а уровень мозгового натрийуретического гормона был в пределах нормы, для исключения СНсФВ и уточне-



ния характера одышки пациентке была выполнена велоэргометрия в положении лежа, в ходе которой у пациентки возникла выраженная одышка, и она смогла выполнить нагрузку всего в 50 Вт. В ходе теста было выявлено повышение соотношения E/e' с 10,8 до 18,7 и максимальной скорости трикуспидальной регургитации с 3,1 до 3,5 м/с (рис. 7). Подобные изменения однозначно свидетельствовали о повышении давления наполнения левого желудочка, что позволило диагностировать СНсФВ.

Рис. 7. Пример положительного ДСТ. У 72-летней пациентки с артериальной гипертонией и одышкой выявлены нормальная систолическая функция (фракция выброса равнялась 55%) и незначительная диастолическая функция (I степени). При проведении нагрузочной пробы у пациентки отсутствовало нарушение локальной сократимости левого желудочка, что позволило исключить ишемию миокарда. Во время теста у пациентки появилась и стала нарастать одышка, из-за которой она вынуждена была преждевременно прекратить нагрузку. Объем выполненной нагрузки соответствовал 4,8 метаболической единицы. Слева представлены показатели диастолической функции в покое, справа – на высоте нагрузки. При нагрузке соотношение E/e' значительно повысилось и стало выше 15; также отмечалось значительное увеличение скорости трикуспидальной регургитации (выше 3,4 м/с). На основании этих данных пациентке был выставлен диагноз “СНсФВ”.

Прогностическая значимость ДСТ

В ряде исследований была показана высокая прогностическая значимость ДСТ. В исследовании D.J. Holland et al. с участием 522 последовательных пациентов, которым был выполнен ДСТ, повышение давления наполнения при нагрузке ($E/e' > 13$) ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом при медиане наблюдения в 13,2 мес; при этом наихудший прогноз отмечался у лиц с ишемией миокарда при нагрузке [85]. C.I. Shim et al. оценили прогностиче-

скую значимость повышения давления наполнения левого желудочка и давления в легочной артерии при нагрузке у 498 пациентов с СНсФВ [86]. Спустя 41 мес наблюдения смертельные случаи и серьезные сердечно-сосудистые осложнения достоверно чаще случались у пациентов, у которых при нагрузке отмечалось повышение давления в легочной артерии. При этом наихудший прогноз наблюдался у лиц, у которых наряду с повышением давления в легочной артерии также повышалось и давление наполнения левого желудочка. У пациентов с повышением давления в легочной артерии соотношение $E/e' > 15$ при нагрузке в 50 Вт явилось независимым предиктором неблагоприятного прогноза, что указывает на то, что именно высокое давление наполнения левого желудочка является основной причиной роста давления в легочной артерии при нагрузке [86].

В исследовании Т. Takagi et al. с участием 147 пожилых пациентов и медианой наблюдения в 5,6 года была выявлена способность высокого соотношения E/e' при нагрузке предсказывать последующее развитие мерцательной аритмии [87]. При этом соотношение E/e' на высоте нагрузки явилось независимым предиктором возникновения мерцательной аритмии и усиливало прогностическую значимость объема левого предсердия – важнейшего структурного предиктора мерцательной аритмии [87].

W. Kosmala et al. оценили прогностическую значимость нарушений диастолического и систолического резервов (определенных соответственно как соотношение $E/e' > 14$ и скорость глобального продольного стрейна левого желудочка (GSR) $< 0,8 \text{ с}^{-1}$ на высоте нагрузки) у 205 пациентов с СНсФВ [88]. Нарушения обоих резервов явились независимыми предикторами плохого прогноза и усиливали прогностическую значимость клинических показателей и содержания мозгового натрийуретического гормона в крови. Соотношение E/e' и GSR на высоте нагрузки более тесно ассоциировались с прогнозом, нежели значения этих показателей в покое [88].

J. Wang et al. оценили прогностическую значимость соотношения E/e' и глобального продольного стрейна левого желудочка (GLS) при нагрузке у 80 пациентов с СНсФВ [89]. По результатам однофакторного ана-

лиза соотношение E/e' и GLS при нагрузке явились независимыми предикторами неблагоприятного прогноза. Однако при многофакторном анализе независимым предиктором оказался лишь показатель GLS на высоте нагрузки [89].

В инвазивном исследовании S. Dorfs et al. обследовали 355 пациентов с подозрением на СНсФВ [90]. Было показано, что значения давления наполнения левого желудочка как в покое, так и на высоте нагрузки являлись независимыми предикторами 10-летней смертности. Однако лучше они работали при их совместном использовании [90]. Несмотря на то, что в настоящее время нагрузочный тест с добутамином в качестве ДСТ не рекомендован к использованию, в раннем исследовании А.М. Duncan et al. было показано, что у пациентов с ишемической кардиомиопатией и рестриктивным типом наполнения левого желудочка в покое сохранение рестрикции наполнения при введении добутина ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом [91].

Интерпретация ДСТ при ишемической болезни сердца

Давление наполнения левого желудочка может повышаться не только за счет хронической (внутренней) диастолической дисфункции, но и в результате остро возникающей при нагрузке ишемии миокарда, что следует учитывать при интерпретации результатов ДСТ, особенно с учетом того, что многие пациенты с СНсФВ имеют ишемическую болезнь сердца [92, 93]. В ишемизированном миокарде из-за резкого падения содержания молекул АТФ значительно замедляются процессы расслабления вплоть до развития контрактуры, когда актин-миозиновые мостики не успевают разомкнуться за время диастолы [94], что приводит к значительному повышению жесткости данного участка миокарда. Но поскольку в остальном миокарде при нагрузке процесс расслабления под действием норадреналина значительно ускоряется, желудочек легко преодолевает это локальное повышение жесткости, и локальная ишемия миокарда обычно не приводит к росту давления наполнения левого желудочка. Повышение давления наполнения левого желудочка при ишемии миокарда возможно лишь в двух случаях:

1) при тяжелой/протяженной ишемии (например, при стволовом или многососудистом поражении коронарных артерий), которая приводит к повышению жесткости большей части левого желудочка;

2) при скрытой СНсФВ, когда локальная ишемия миокарда может спровоцировать рост давления наполнения у пациентов с имеющейся выраженной диастолической дисфункцией.

С другой стороны, рост давления наполнения, обусловленный диастолической дисфункцией, сам по себе может спровоцировать/усилить ишемию миокарда через повышение напряжения на стенку желудочка и увеличение потребности в кислороде. По данным обсервационного исследования, у пациентов с ишемической болезнью сердца и СНсФВ эффективна полная реваскуляризация миокарда, благодаря чему удается поддержать нормальную насосную функцию левого желудочка и улучшить прогноз [92].

В любом случае, во время нагрузочного теста у всех пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца, помимо оценки динамики давления наполнения, необходимо оценить и локальную сократимость левого желудочка. При этом на высоте нагрузки или в течение ближайших 1–2 мин по ее завершении записывают двухмерные изображения левого желудочка, сразу после этого – динамику давления наполнения.

Ключевые положения

• У пациентов с ишемической болезнью сердца повышение давления наполнения левого желудочка при нагрузке обычно связано с выраженной/протяженной ишемией миокарда; локальная ишемия миокарда обычно не сопровождается ростом давления наполнения за исключением пациентов, имеющих скрытую СНсФВ.

• У пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца при проведении ДСТ помимо доплеровских диастолических показателей необходимо оценить локальную сократимость левого желудочка.

ДСТ в диагностике СНсФВ: ограничения и перспективы метода

Несмотря на простоту выполнения и информативность, ДСТ не лишен некоторых недостатков, основным из которых является неспособность многими пожилыми пациентами выполнить адекватную нагрузку. В этом случае в качестве альтернативы можно рассмотреть тест с менее интенсивной нагрузкой, особенно с учетом того, что при СНсФВ давление наполнения, как правило, повышается уже в начале теста [11]. Несмотря на то, что ДСТ является неотъемлемым компонентом диагностического алгоритма СНсФВ [16], его более широкому распространению мешают отсутствие должного опыта у специалистов, проводящих эхокардиографию; низкая осведомленность врачей о возможностях метода; недостаточная оснащенность лечебных учреждений в России велоэргометрами с наклонным ложем.

При ДСТ диастолический резерв сердца обычно оценивают по динамике соотношения E/e' – простому и высоко воспроизводимому показателю, который лучше других доплеровских показателей отражает динамику давления наполнения левого желудочка. Тем не менее этот показатель не идеален. Ведется активный поиск более чувствительных показателей оценки диастолического резерва, где наибольшие перспективы имеют параметры деформации миокарда, такие как раннее диастолическое растяжение левого желудочка [95], продольное растяжение левого предсердия в резервуарную фазу [96], скорость раскручивания миокарда левого желудочка в раннюю диастолу [40].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vaduganathan M., Michel A., Hall K., Mulligan C., Nodari S., Shah S.J., Senni M., Triggiani M., Butler J., Gheorghiade M. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review // Eur. J. Heart Fail. 2016. V. 18. No. 1. P. 54–65. Doi: 10.1002/ejhf.442.
2. Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A., Bluemke D.A., Butler J., Fonarow G.C., Ikonidis J.S., Khavjou O., Konstam M.A., Maddox T.M., Nichol G., Pham M., Pina I.L., Trogon J.G., American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention;

- Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association // *Circ. Heart Fail.* 2013. V. 6. No. 3. P. 606–619. Doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
3. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., Cannon C.P., Hernandez A.F., Fonarow G.C.; Get with the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes // *Circulation.* 2012. V. 126. No. 1. P. 65–75. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
4. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* 2006. V. 355. No. 3. P. 251–259. Doi: 10.1056/NEJMoa052256.
5. Patel R.B., Shah S.J., Fonarow G.C., Butler J., Vaduganathan M. Designing Future Clinical Trials in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Lessons from TOPCAT // *Curr. Heart Fail. Rep.* 2017. V. 14. No. 4. P. 217–222. Doi: 10.1007/s11897-017-0336-x.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.* 2016. V. 18. No. 8. P. 891–975. Doi: 10.1002/ehjhf.592.
7. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E., Rusconi C., Flachskampf F.A., Rademakers F.E., Marino P., Smiseth O.A., De Keulenaer G., Leite-Moreira A.F., Borbely A., Edes I., Handoko M.L., Heymans S., Pezzali N., Pieske B., Dickstein K., Fraser A.G., Brutsaert D.L. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. No. 20. P. 2539–2550. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm037.
8. Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 350. No. 19. P. 1953–1959. Doi: 10.1056/NEJMoa032566.
9. Maron B.A., Cockrill B.A., Waxman A.B., Systrom D.M. The invasive cardiopulmonary exercise test // *Circulation.* 2013. V. 127. No. 10. P. 1157–1164. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463. PMID: 23479667.
10. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu A.B., Waggoner A.D. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. V. 29. No. 4. P. 277–314. Doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
11. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P., Lam C.S., Redfield M.M. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction // *Circ. Heart Fail.* 2010. V. 3. No. 5. P. 588–595. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
12. Andersen M.J., Olson T.P., Melenovsky V., Kane G.C., Borlaug B.A. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2015. V. 8. No. 1. P. 41–48. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731.
13. Obokata M., Kane G.C., Reddy Y.N., Olson T.P., Melenovsky V., Borlaug B.A. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive-echocardiographic study // *Circulation.* 2017. V. 135. No. 9. P. 825–838. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
14. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Отчет по НИР “Распространенность и особенности патогенеза ДД ЛЖ и диастолической СН, а также пути оптимизации диагностики и лечения пациентов с ДД ЛЖ и диастолической СН в условиях амбулаторной практики”. № государственной регистрации 0120506079. М., 2010. 75 с.
15. Azevedo A., Bettencourt P., Pimenta J., Frioies F., Abreu-Lima C., Hense H.W., Barros H. Clinical syndrome suggestive of heart failure is frequently attributable to non-cardiac disorders: population-based study // *Eur. J. Heart Fail.* 2007. V. 9. No. 4. P. 391–396. Doi: 10.1016/j.ejheart.2006.10.017.
16. Pieske B., Tschope C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E., Edelmann F., Fu M., Guazzi M., Lam C.S.P., Lancellotti P., Melenovsky V., Morris D.A., Nagel E., Pieske-Kraigher E., Ponikowski P., Solomon S.D., Vasan R.S., Rutten F.H., Voors A.A., Ruschitzka F., Paulus W.J., Seferovic P., Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2019. V. 40. No. 40. P. 3297–3317. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
17. Kitzman D.W., Higginbotham M.B., Cobb F.R., Sheikh K.H., Sullivan M.J. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. V. 17. No. 5. P. 1065–1072. Doi: 10.1016/0735-1097(91)90832-t.
18. Higginbotham M.B., Morris K.G., Williams R.S., McHale P.A., Coleman R.E., Cobb F.R. Regulation

- of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man // *Circ. Res.* 1986. V. 58. No. 2. P. 281–291. Doi: 10.1161/01.res.58.2.281.
19. Rowell L. Human cardiovascular control. Oxford: Oxford University Press, 1993. 500 p.
 20. Chantler P.D., Lakatta E.G., Najjar S.S. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008. V. 105. No. 4. P. 1342–1351. Doi: 10.1152/jappphysiol.90600.2008.
 21. Nonogi H., Hess O.M., Ritter M., Kraysenbuehl H.P. Diastolic properties of the normal left ventricle during supine exercise // *Br. Heart J.* 1988. V. 60. No. 1. P. 30–38. Doi: 10.1136/hrt.60.1.30.
 22. Cheng C.P., Igarashi Y., Little W.C. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise // *Circ. Res.* 1992. V. 70. No. 1. P. 9–19. Doi: 10.1161/01.res.70.1.9.
 23. Ha J.W., Lulic F., Bailey K.R., Pellicka P.A., Seward J.B., Tajik A.J., Oh J.K. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults // *Am. J. Cardiol.* 2003. V. 91. No. 1. P. 114–115. Doi: 10.1016/s0002-9149(02)03016-3.
 24. Nagueh S.F., Sun H., Kopelen H.A., Middleton K.J., Khoury D.S. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. V. 37. No. 1. P. 278–285. Doi: 10.1016/s0735-1097(00)01056-1.
 25. Hidalgo C., Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: role in health and disease // *Trends Cardiovasc. Med* 2013. V. 23. No. 5. P. 165–171. Doi: 10.1016/j.tcm.2012.10.005.
 26. Kosmala W., Jellis C., Marwick T.H. Exercise limitation associated with asymptomatic left ventricular impairment: analogy with stage B heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. V. 65. No. 3. P. 257–266. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.044.
 27. Borlaug B.A., Jaber W.A., Ommen S.R., Lam C.S., Redfield M.M., Nishimura R.A. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction // *Heart.* 2011. V. 97. No. 12. P. 964–969. Doi: 10.1136/hrt.2010.212787.
 28. Tan Y.T., Wenzelburger F., Lee E., Heatlie G., Leyva F., Patel K., Frenneaux M., Sanderson J.E. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. V. 54. No. 1. P. 36–46. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.037.
 29. Cheng C.P., Noda T., Nozawa T., Little W.C. Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow // *Circ. Res.* 1993. V. 72. No. 4. P. 795–806. Doi: 10.1161/01.res.72.4.795.
 30. Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Eur. Heart J.* 2011. V. 32. No. 6. P. 670–679. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq426.
 31. Burgess M.I., Jenkins C., Sharman J.E., Marwick T.H. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. V. 47. No. 9. P. 1891–900. Doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.042.
 32. Lancellotti P., Pellicka P.A., Budts W., Chaudhry F.A., Donal E., Dulgheru R., Edvardsen T., Garbi M., Ha J.W., Kane G.C., Kreger J., Mertens L., Pibarot P., Picano E., Ryan T., Tsutsui J.M., Varga A. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017. V. 30. No. 2. P. 101–138. Doi: 10.1093/ehjci/jew190.
 33. Erdei T., Smiseth O.A., Marino P., Fraser A.G. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. V. 16. No. 12. P. 1345–1361. Doi: 10.1002/ehjhf.184.
 34. Holland D.J., Prasad S.B., Marwick T.H. Contribution of exercise echocardiography to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) // *Heart.* 2010. V. 96. No. 13. P. 1024–1028. Doi: 10.1136/hrt.2009.183947.
 35. Овчинников А.Г., Азизова А.Г., Масенко В.П., Шаталина Л.С., Агеев Ф.Т. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение и давление наполнения левого желудочка у пациентов с компенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и высоким давлением наполнения // *Журнал сердечная недостаточность.* 2012. Т. 13. № 6. С. 320–333.
 36. Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Borisov A.A., Ibragimova N.M., Yushchyuk E.N., Masenko V.P., Ageev F.T. The contribution of left atrial dysfunction to exercise intolerance in early heart failure with preserved left ventricular ejection fraction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* 2019. V. 21. Suppl.1. P. 1743.
 37. Morris D.A., Belyavskiy E., Aravind-Kumar R., Kropf M., Frydas A., Braunauer K., Marquez E., Krisper M., Lindhorst R., Osmanoglou E., Boldt L.H., Blaschke F., Haverkamp W., Tschope C., Edelmann F., Pieske B., Pieske-Kraigher E. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018. V. 11. No. 10. P. 1405–1415. Doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029.
 38. Westermann D., Kasner M., Steendijk P., Spillmann F., Riad A., Weitmann K., Hoffmann W., Poller W., Pauschinger M., Schultheiss H.P., Tschope C. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction // *Circulation.* 2008. V. 117. No. 16. P. 2051–2060. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716886.
 39. Obokata M., Olson T.P., Reddy Y.N.V., Melenovsky V., Kane G.C., Borlaug B.A. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. Heart J.*

2018. V. 39. No. 30. P. 2810–2821.
Doi: 10.1093/eurheartj/ehy268.
40. Erdei T., Aakhus S., Marino P., Paulus W.J., Smiseth O.A., Fraser A.G. Pathophysiological rationale and diagnostic targets for diastolic stress testing // *Heart*. 2015. V. 101. No. 17. P. 1355–1360. Doi: 10.1136/heartjnl-2014-307040.
41. Van Riel A.C., Opatowsky A.R., Santos M., Rivero J.M., Dhimitri A., Mulder B.J., Bouma B.J., Landzberg M.J., Waxman A.B., Systrom D.M., Shah A.M. Accuracy of echocardiography to estimate pulmonary artery pressures with exercise: a simultaneous invasive-noninvasive comparison // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2017. V. 10. No. 4. P.e005711. Doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005711.
42. Belyavskiy E., Morris D.A., Url-Michitsch M., Verheyen N., Meinitzer A., Radhakrishnan A.K., Kropf M., Frydas A., Ovchinnikov A.G., Schmidt A., Tadic M., Genger M., Lindhorst R., Bobenko A., Tschöpe C., Edelmann F., Pieske-Kraigher E., Pieske B. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study // *ESC Heart Fail*. 2019. V. 6. No. 1. P. 146–153. Doi: 10.1002/ehf2.12375.
43. Ommen S.R., Nishimura R.A., Appleton C.P., Miller F.A., Oh J.K., Redfield M.M., Tajik A.J. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study // *Circulation*. 2000. V. 102. No. 15. P. 1788–1794. Doi: 10.1161/01.cir.102.15.1788.
44. Nagueh S.F., Middleton K.J., Kopelen H.A., Zoghbi W.A., Quinones M.A. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1997. V. 30. No. 6. P. 1527–1533. Doi: 10.1016/s0735-1097(97)00344-6.
44. Nagueh S.F., Middleton K.J., Kopelen H.A., Zoghbi W.A., Quinones M.A. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1997. V. 30. No. 6. P. 1527–1533. Doi: 10.1016/s0735-1097(97)00344-6.
45. Nagueh S., Mikati I., Kopelen H., Middleton K.J., Quinones M.A., Zoghbi W.A. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: a new application of tissue Doppler imaging // *Circulation*. 1998. V. 98. No. 16. P. 1644–1650. Doi: 10.1161/01.cir.98.16.1644.
46. Nagueh S., Kopelen H., Quinones M. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation // *Circulation*. 1996. V. 94. No. 9. P. 2138–2145. Doi: 10.1161/01.cir.94.9.2138.
47. Oki T., Tabata T., Yamada H., Wakatsuki T., Shinohara H., Nishikado A., Iuchi A., Fukuda N., Ito S. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation // *Am. J. Cardiol*. 1997. V. 79. No. 7. P. 921–928. Doi: 10.1016/s0002-9149(97)00015-5.
48. Firstenberg M.S., Greenberg N.L., Main M.L., Drinko J.K., Odabashian J.A., Thomas J.D., Garcia M.J. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload // *J. Appl. Physiol*. (1985). 2001. V. 90. No. 1. P. 299–307. Doi: 10.1152/jappl.2001.90.1.299.
49. Sohn D.W., Chai I.H., Lee D.J., Kim H.C., Kim H.S., Oh B.H., Lee M.M., Park Y.B., Choi Y.S., Seo J.D., Lee Y.W. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1997. V. 30. No. 2. P. 474–480. Doi: 10.1016/s0735-1097(97)88335-0.
50. Schiano-Lomoriello V., Santoro C., de Simone G., Trimarco B., Galderisi M. Diastolic bicycle stress echocardiography: normal reference values in a middle age population // *Int. J. Cardiol*. 2015. V. 191. P. 181–183. Doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.010.
51. Talreja D.R., Nishimura R.A., Oh J.K. Estimation of left ventricular filling pressure with exercise by Doppler echocardiography in patients with normal systolic function: a simultaneous echocardiographic-cardiac catheterization study // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2007. V. 20. No. 5. P. 477–479. Doi: 10.1016/j.echo.2006.10.005.
52. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2010. V. 23. No. 7. P. 685–713. Doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
53. Nagueh S.F., Chang S.M., Nabi F., Shah D.J., Estep J.D. Cardiac imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2017. V. 10. No. 9. P.e006547. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006547.
54. Ritzema J.L., Richards A.M., Crozier I.G., Frampton C.F., Melton I.C., Doughty R.N., Stewart J.T., Eigler N., Whiting J., Abraham W.T., Troughton R.W. Serial Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the detection of elevated directly measured left atrial pressure in ambulant subjects with chronic heart failure // *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2011. V. 4. No. 9. P. 927–934. Doi: 10.1016/j.jcmg.2011.07.004.
55. Silbiger J.J. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2019. V. 32. No. 2. P. 216–232.e2. Doi: 10.1016/j.echo.2018.11.011.
56. Marchandise S., Vanoverschelde J.L., D'Hondt A.M., Gurne O., Vancraeynest D., Gerber B., Pasquet A. Usefulness of tissue Doppler imaging to evaluate pulmonary capillary wedge pressure during exercise in patients with reduced left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol*. 2014. V. 113. No. 12. P. 2036–2044. Doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.051.
57. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития

- и ультразвуковая оценка // Сердечная недостаточность. 2012. Т. 13. № 5. С. 287–310.
58. Prasad S.B., Holland D.J., Atherton J.J. Diastolic stress echocardiography: from basic principles to clinical applications // Heart. 2018. V. 104. No. 21. P. 1739–1748. Doi: 10.1136/heartjnl-2017-312323.
 59. Schwartzberg S., Redfield M.M., From A.M., Sorajja P., Nishimura R.A., Borlaug B.A. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. V. 59. No. 5. P. 442–451. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.062. PMID: 22281246.
 60. Tribouilloy C.M., Enriquez-Sarano M., Rossi A., Tajik A.J., Seward J.B. Determinants of the pulmonary artery pressure rise in left ventricular dysfunction // Cardiologia. 1997. V. 42. No. 10. P. 1051–1058.
 61. Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Gavryushina S.V., Ageev F.T. Sildenafil improves functional capacity and exercise hemodynamics in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and predominantly combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension // Eur. J. Heart Fail. 2018. V. 20. Suppl. 1. P. 567.
 62. Butler J., Chomsky D.B., Wilson J.R. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 1999. V. 34. No. 6. P. 1802–1806. Doi: 10.1016/s0735-1097(99)00408-8.
 63. Ha J.W., Choi D., Park S., Choi E.Y., Shim C.Y., Kim J.M., Ahn J.A., Lee S.W., Oh J.K., Chung N. Left ventricular diastolic functional reserve during exercise in patients with impaired myocardial relaxation at rest // Heart. 2009. V. 95. No. 5. P. 399–404. Doi: 10.1136/hrt.2008.145441.
 64. Gibby C., Wiktor D.M., Burgess M., Kusunose K., Marwick T.H. Quantitation of the diastolic stress test: filling pressure vs. diastolic reserve // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2013. V. 14. No. 3. P. 223–227. Doi: 10.1093/ehjci/jes078.
 65. Borlaug B.A., Melenovsky V., Russell S.D., Kessler K., Pacak K., Becker L.C., Kass D.A. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction // Circulation. 2006. V. 114. No. 20. P. 2138–2147. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745.
 66. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D., Redfield M.M. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. V. 56. No. 11. P. 845–854. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
 67. Brubaker P.H., Joo K.C., Stewart K.P., Fray B., Moore B., Kitzman D.W. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients // J. Cardiopulm. Rehabil. 2006. V. 26. No. 2. P. 86–89. Doi: 10.1097/00008483-200603000-00007.
 68. Abudiyab M.M., Redfield M.M., Melenovsky V., Olson T.P., Kass D.A., Johnson B.D., Borlaug B.A. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction // Eur. J. Heart Fail. 2013. V. 15. No. 7. P. 776–785. Doi: 10.1093/eurjhf/hft026.
 69. Borlaug B.A., Melenovsky V., Russell S.D., Kessler K., Pacak K., Becker L.C., Kass D.A. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction // Circulation. 2006. V. 114. No. 20. P. 2138–2147. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745.
 70. Phan T.T., Shivu G.N., Abozguia K., Davies C., Nassimzadeh M., Jimenez D., Weaver R., Ahmed I., Frenneaux M. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction // Circ. Heart Fail. 2010. V. 3. No. 1. P. 29–34. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720.
 71. Pandey A., Khera R., Park B., Haykowsky M., Borlaug B.A., Lewis G.D., Kitzman D.W., Butler J., Berry J.D. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction: a study-level pooled analysis // JACC Heart Fail. 2018. V. 6. No. 2. P. 117–126. Doi: 10.1016/j.jchf.2017.10.014.
 72. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afila J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015. V. 28. No. 1. P. 1–39.e14. Doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 73. Chan A.K., Govindarajan G., Del Rosario M.L., Aggarwal K., Dellsperger K.C., Chockalingam A. Dobutamine stress echocardiography Doppler estimation of cardiac diastolic function: a simultaneous catheterization correlation study // Echocardiography. 2011. V. 28. No. 4. P. 442–447. Doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01360.x.
 74. Egstrup M., Gustafsson I., Andersen M.J., Kistorp C.N., Schou M., Tuxen C.D., Moller J.E. Haemodynamic response during low-dose dobutamine infusion in patients with chronic systolic heart failure: comparison of echocardiographic and invasive measurements // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2013. V. 14. No. 7. P. 659–667. Doi: 10.1093/ehjci/jes234.
 75. Bangalore S., Yao S.S., Chaudhry F.A. Comparison of heart rate reserve versus 85% of age-predicted maximum heart rate as a measure of chronotropic response in patients undergoing dobutamine stress echocardiography // Am. J. Cardiol. 2006. V. 97. No. 5. P. 742–747. Doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.111.
 76. Tanaka H., Monahan K.D., Seals D.R. Age-predicted maximal heart rate revisited // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. V. 37. No. 1. P. 153–156. Doi: 10.1016/s0735-1097(00)01054-8.
 77. Redfield M.M., Chen H.H., Borlaug B.A., Semigran M.J., Lee K.L., Lewis G., LeWinter M.M., Rouleau J.L., Bull D.A., Mann D.L., Deswal A., Stevenson L.W., Givertz M.M., Ofili E.O., O'Connor C.M., Felker G.M., Goldsmith S.R.,

- Bart B.A., McNulty S.E., Ibarra J.C., Lin G., Oh J.K., Patel M.R., Kim R.J., Tracy R.P., Velazquez E.J., Anstrom K.J., Hernandez A.F., Mascette A.M., Braunwald E.; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2013. V. 309. No. 12. P. 1268–1277. Doi: 10.1001/jama.2013.2024.
78. Sinning D., Kasner M., Westermann D., Schulze K., Schultheiss H.P., Tschope C. Increased left ventricular stiffness impairs exercise capacity in patients with heart failure symptoms despite normal left ventricular ejection fraction // *Cardiol. Res. Pract.* 2011. P. 692862. Doi: 10.4061/2011/692862.
79. Edelmann F., Wachter R., Schmidt A.G., Kraigher-Krainer E., Colantonio C., Kamke W., Duvinage A., Stahrenberg R., Durstewitz K., Löffler M., Dungen H.D., Tschope C., Herrmann-Lingen C., Halle M., Hasenfuss G., Gelbrich G., Pieske B.; Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial // *JAMA*. 2013. V. 309. No. 8. P. 781–791. Doi: 10.1001/jama.2013.905.
80. Edelmann F., Gelbrich G., Dungen H.D., Frohling S., Wachter R., Stahrenberg R., Binder L., Topper A., Lashki D.J., Schwarz S., Herrmann-Lingen C., Löffler M., Hasenfuss G., Halle M., Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. V. 58. No. 17. P. 1780–1791. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.054.
81. Guazzi M., Bandera F., Ozemek C., Systrom D., Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. V. 70. No. 13. P. 1618–1636. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.012.
82. Corra U., Agostoni P.G., Anker S.D., Coats A.J.S., Crespo Leiro M.G., de Boer R.A., Harjola V.P., Hill L., Lainscak M., Lund L.H., Metra M., Ponikowski P., Riley J., Seferovic P.M., Piepoli M.F. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Fail.* 2018. V. 20. No. 1. P. 3–15. Doi: 10.1002/ehf.979.
83. Reddy Y.N.V., Olson T.P., Obokata M., Melenovsky V., Borlaug B.A. Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction // *JACC Heart Fail.* 2018. V. 6. No. 8. P. 665–675. Doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.003.
84. Guazzi M., Arena R., Halle M., Piepoli M.F., Myers J., Lavie C.J. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations // *Eur. Heart J.* 2018. V. 39. No. 14. P. 1144–1161. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw180.
85. Holland D.J., Prasad S.B., Marwick T.H. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2010. V. 3. No. 2. P. 149–156. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.908152.
86. Shim C.Y., Kim S.A., Choi D., Yang W.I., Kim J.M., Moon S.H., Lee H.J., Park S., Choi E.Y., Chung N., Ha J.W. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise // *Heart.* 2011. V. 97. No. 17. P. 1417–1424. Doi: 10.1136/hrt.2010.220467.
87. Takagi T., Takagi A., Yoshikawa J. Elevated left ventricular filling pressure estimated by E/E' ratio after exercise predicts development of new-onset atrial fibrillation independently of left atrial enlargement among elderly patients without obvious myocardial ischemia // *J. Cardiol.* 2014. V. 63. No. 2. P. 128–133. Doi: 10.1016/j.jcc.2013.06.019.
88. Kosmala W., Przewlocka-Kosmala M., Rojek A., Mysiak A., Dabrowski A., Marwick T.H. Association of Abnormal Left Ventricular Functional Reserve With Outcome in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018. V. 11. No. 12. P. 1737–1746. Doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.028.
89. Wang J., Fang F., Wai-Kwok Yip G., Sanderson J.E., Feng W., Xie J.M., Luo X.X., Lee A.P., Lam Y.Y. Left ventricular long-axis performance during exercise is an important prognosticator in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *Int. J. Cardiol.* 2015. V. 178. P. 131–135. Doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.130.
90. Dorfs S., Zeh W., Hochholzer W., Jander N., Kienzle R.P., Pieske B., Neumann F.J. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. Heart J.* 2014. V. 35. No. 44. P. 3103–3112. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu315.
91. Duncan A.M., Lim E., Gibson D.G., Henein M.Y. Effect of dobutamine stress on left ventricular filling in ischemic dilated cardiomyopathy: pathophysiology and prognostic implications // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. V. 46. No. 3. P. 488–496. Doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.048.
92. Hwang S.J., Melenovsky V., Borlaug B.A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. V. 63. No. 25. P. 2817–2827. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.034.
93. Rusinaru D., Houpe D., Szymanski C., Levy F., Marechaux S., Tribouilloy C. Coronary artery disease and 10-year outcome after hospital admission for heart failure with preserved and with reduced ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. V. 16. No. 9. P. 967–976. Doi: 10.1002/ehf.142.
94. Gillebert T.C., De Pauw M., Timmermans F. Echo-Doppler assessment of diastole: flow, function, and haemodynamics // *Heart.* 2013. V. 99. No. 1. P. 55–64. Doi: 10.1136/heartjnl-2012-301961.

95. Ersboll M., Andersen M.J., Valeur N., Mogensen U.M., Fakhri Y., Thune J.J., Moller J.E., Hassager C., Sogaard P., Kober L. Early diastolic strain rate in relation to systolic and diastolic function and prognosis in acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study // *Eur. Heart J.* 2014. V. 35. No. 10. P. 648–656. Doi: 10.1093/eurheartj/ehf179.
 96. Singh A., Addetia K., Maffessanti F., Mor-Avi V., Lang R.M. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017. V. 10. No. 7. P. 735–743. Doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.014.
- ## REFERENCES
1. Vaduganathan M., Michel A., Hall K., Mulligan C., Nodari S., Shah S.J., Senni M., Triggiani M., Butler J., Gheorghiade M. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review // *Eur. J. Heart Fail.* 2016. V. 18. No. 1. P. 54–65. Doi: 10.1002/ehf.442.
 2. Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A., Bluemke D.A., Butler J., Fonarow G.C., Ikonomidis J.S., Khavjou O., Konstam M.A., Maddox T.M., Nichol G., Pham M., Pina I.L., Trogon J.G., American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association // *Circ. Heart Fail.* 2013. V. 6. No. 3. P. 606–619. Doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
 3. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., Cannon C.P., Hernandez A.F., Fonarow G.C.; Get with the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes // *Circulation.* 2012. V. 126. No. 1. P. 65–75. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
 4. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* 2006. V. 355. No. 3. P. 251–259. Doi: 10.1056/NEJMoa052256.
 5. Patel R.B., Shah S.J., Fonarow G.C., Butler J., Vaduganathan M. Designing Future Clinical Trials in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Lessons from TOPCAT // *Curr. Heart Fail. Rep.* 2017. V. 14. No. 4. P. 217–222. Doi: 10.1007/s11897-017-0336-x.
 6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.* 2016. V. 18. No. 8. P. 891–975. Doi: 10.1002/ehf.592.
 7. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E., Rusconi C., Flachskampf F.A., Rademakers F.E., Marino P., Smiseth O.A., De Keulenaer G., Leite-Moreira A.F., Borbely A., Edes I., Handoko M.L., Heymans S., Pezzali N., Pieske B., Dickstein K., Fraser A.G., Brutsaert D.L. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. No. 20. P. 2539–2550. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm037.
 8. Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 350. No. 19. P. 1953–1959. Doi: 10.1056/NEJMoa032566.
 9. Maron B.A., Cockrill B.A., Waxman A.B., Systrom D.M. The invasive cardiopulmonary exercise test // *Circulation.* 2013. V. 127. No. 10. P. 1157–1164. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463. PMID: 23479667.
 10. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu A.B., Waggoner A.D. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. V. 29. No. 4. P. 277–314. Doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
 11. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P., Lam C.S., Redfield M.M. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction // *Circ. Heart Fail.* 2010. V. 3. No. 5. P. 588–595. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
 12. Andersen M.J., Olson T.P., Melenovsky V., Kane G.C., Borlaug B.A. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2015. V. 8. No. 1. P. 41–48. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731.
 13. Obokata M., Kane G.C., Reddy Y.N., Olson T.P., Melenovsky V., Borlaug B.A. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive-echocardiographic study // *Circulation.* 2017. V. 135. No. 9. P. 825–838. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
 14. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. The prevalence and pathogenesis of left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure in an outpatient

- practice. Research report within the framework of the state assignment of Ministry of the Health (No. 0120506079). Moscow, 2010. 75 p. (Document in Russian)
15. Azevedo A., Bettencourt P., Pimenta J., Frioies F., Abreu-Lima C., Hense H.W., Barros H. Clinical syndrome suggestive of heart failure is frequently attributable to non-cardiac disorders: population-based study // *Eur. J. Heart Fail.* 2007. V. 9. No. 4. P. 391–396. Doi: 10.1016/j.ejheart.2006.10.017.
16. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E., Edelmann F., Fu M., Guazzi M., Lam C.S.P., Lancellotti P., Melenovsky V., Morris D.A., Nagel E., Pieske-Kraigher E., Ponikowski P., Solomon S.D., Vasan R.S., Rutten F.H., Voors A.A., Ruschitzka F., Paulus W.J., Seferovic P., Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2019. V. 40. No. 40. P. 3297–3317. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
17. Kitzman D.W., Higginbotham M.B., Cobb F.R., Sheikh K.H., Sullivan M.J. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. V. 17. No. 5. P. 1065–1072. Doi: 10.1016/0735-1097(91)90832-t.
18. Higginbotham M.B., Morris K.G., Williams R.S., McHale P.A., Coleman R.E., Cobb F.R. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man // *Circ. Res.* 1986. V. 58. No. 2. P. 281–291. Doi: 10.1161/01.res.58.2.281.
19. Rowell L. Human cardiovascular control. Oxford: Oxford University Press, 1993. 500 p.
20. Chantler P.D., Lakatta E.G., Najjar S.S. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008. V. 105. No. 4. P. 1342–1351. Doi: 10.1152/jappphysiol.90600.2008.
21. Nonogi H., Hess O.M., Ritter M., Krayenbuehl H.P. Diastolic properties of the normal left ventricle during supine exercise // *Br. Heart J.* 1988. V. 60. No. 1. P. 30–38. Doi: 10.1136/hrt.60.1.30.
22. Cheng C.P., Igarashi Y., Little W.C. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise // *Circ. Res.* 1992. V. 70. No. 1. P. 9–19. Doi: 10.1161/01.res.70.1.9.
23. Ha J.W., Lulic F., Bailey K.R., Pelikka P.A., Seward J.B., Tajik A.J., Oh J.K. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults // *Am. J. Cardiol.* 2003. V. 91. No. 1. P. 114–115. Doi: 10.1016/s0002-9149(02)03016-3.
24. Nagueh S.F., Sun H., Kopelen H.A., Middleton K.J., Khoury D.S. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. V. 37. No. 1. P. 278–285. Doi: 10.1016/s0735-1097(00)01056-1.
25. Hidalgo C., Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: role in health and disease // *Trends Cardiovasc. Med.* 2013. V. 23. No. 5. P. 165–171. Doi: 10.1016/j.tcm.2012.10.005.
26. Kosmala W., Jellis C., Marwick T.H. Exercise limitation associated with asymptomatic left ventricular impairment: analogy with stage B heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. V. 65. No. 3. P. 257–266. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.044.
27. Borlaug B.A., Jaber W.A., Ommen S.R., Lam C.S., Redfield M.M., Nishimura R.A. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction // *Heart.* 2011. V. 97. No. 12. P. 964–969. Doi: 10.1136/hrt.2010.212787.
28. Tan Y.T., Wenzelburger F., Lee E., Heatlie G., Leyva F., Patel K., Frenneaux M., Sanderson J.E. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. V. 54. No. 1. P. 36–46. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.037.
29. Cheng C.P., Noda T., Nozawa T., Little W.C. Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow // *Circ. Res.* 1993. V. 72. No. 4. P. 795–806. Doi: 10.1161/01.res.72.4.795.
30. Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Eur. Heart J.* 2011. V. 32. No. 6. P. 670–679. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq426.
31. Burgess M.I., Jenkins C., Sharman J.E., Marwick T.H. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. V. 47. No. 9. P. 1891–900. Doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.042.
32. Lancellotti P., Pelikka P.A., Budts W., Chaudhry F.A., Donal E., Dulgheru R., Edvardsen T., Garbi M., Ha J.W., Kane G.C., Kreeger J., Mertens L., Pibarot P., Picano E., Ryan T., Tsutsui J.M., Varga A. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017. V. 30. No. 2. P. 101–138. Doi: 10.1093/ehjci/jew190.
33. Erdei T., Smiseth O.A., Marino P., Fraser A.G. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. V. 16. No. 12. P. 1345–1361. Doi: 10.1002/ehf.184.
34. Holland D.J., Prasad S.B., Marwick T.H. Contribution of exercise echocardiography to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) // *Heart.* 2010. V. 96. No. 13. P. 1024–1028. Doi: 10.1136/hrt.2009.183947.
35. Ovchinnikov A.G., Azizova A.G., Masenko V.P., Shatalina L.S., Ageev F.T. The effects of loop diuretics on the clinical course and left ventricular filling pressure in patients with heart failure and preserved ejection fraction and high filling pres-

- ures // *J. Heart Fail.* 2012. V. 13. No. 6. P. 320–333. (Article in Russian)
36. Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Borisov A.A., Ibragimova N.M., Yushchyuk E.N., Masenko V.P., Ageev F.T. The contribution of left atrial dysfunction to exercise intolerance in early heart failure with preserved left ventricular ejection fraction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* 2019. V. 21. Suppl.1. P. 1743.
37. Morris D.A., Belyavskiy E., Aravind-Kumar R., Kropf M., Frydas A., Braunauer K., Marquez E., Krisper M., Lindhorst R., Osmanoglou E., Boldt L.H., Blaschke F., Haverkamp W., Tschöpe C., Edelmann F., Pieske B., Pieske-Kraigher E. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018. V. 11. No. 10. P. 1405–1415. Doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029.
38. Westermann D., Kasner M., Steendijk P., Spillmann F., Riad A., Weitmann K., Hoffmann W., Poller W., Pauschinger M., Schultheiss H.P., Tschöpe C. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction // *Circulation.* 2008. V. 117. No. 16. P. 2051–2060. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716886.
39. Obokata M., Olson T.P., Reddy Y.N.V., Melenovsky V., Kane G.C., Borlaug B.A. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. Heart J.* 2018. V. 39. No. 30. P. 2810–2821. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy268.
40. Erdei T., Aakhus S., Marino P., Paulus W.J., Smiseth O.A., Fraser A.G. Pathophysiological rationale and diagnostic targets for diastolic stress testing // *Heart.* 2015. V. 101. No. 17. P. 1355–1360. Doi: 10.1136/heartjnl-2014-307040.
41. Van Riel A.C., Opatowsky A.R., Santos M., Rivero J.M., Dhimitri A., Mulder B.J., Bouma B.J., Landzberg M.J., Waxman A.B., Systrom D.M., Shah A.M. Accuracy of echocardiography to estimate pulmonary artery pressures with exercise: a simultaneous invasive-noninvasive comparison // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2017. V. 10. No. 4. P. e005711. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005711.
42. Belyavskiy E., Morris D.A., Url-Michitsch M., Verheyen N., Meinitzer A., Radhakrishnan A.K., Kropf M., Frydas A., Ovchinnikov A.G., Schmidt A., Tadic M., Genger M., Lindhorst R., Bobenko A., Tschöpe C., Edelmann F., Pieske-Kraigher E., Pieske B. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study // *ESC Heart Fail.* 2019. V. 6. No. 1. P. 146–153. Doi: 10.1002/ehf2.12375.
43. Ommen S.R., Nishimura R.A., Appleton C.P., Miller F.A., Oh J.K., Redfield M.M., Tajik A.J. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study // *Circulation.* 2000. V. 102. No. 15. P. 1788–1794. Doi: 10.1161/01.cir.102.15.1788.
44. Nagueh S.F., Middleton K.J., Kopelen H.A., Zoghbi W.A., Quinones M.A. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. V. 30. No. 6. P. 1527–1533. Doi: 10.1016/s0735-1097(97)00344-6.
44. Nagueh S.F., Middleton K.J., Kopelen H.A., Zoghbi W.A., Quinones M.A. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. V. 30. No. 6. P. 1527–1533. Doi: 10.1016/s0735-1097(97)00344-6.
45. Nagueh S., Mikati I., Kopelen H., Middleton K.J., Quinones M.A., Zoghbi W.A. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: a new application of tissue Doppler imaging // *Circulation.* 1998. V. 98. No. 16. P. 1644–1650. Doi: 10.1161/01.cir.98.16.1644.
46. Nagueh S., Kopelen H., Quinones M. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation // *Circulation.* 1996. V. 94. No. 9. P. 2138–2145. Doi: 10.1161/01.cir.94.9.2138.
47. Oki T., Tabata T., Yamada H., Wakatsuki T., Shinohara H., Nishikado A., Iuchi A., Fukuda N., Ito S. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation // *Am. J. Cardiol.* 1997. V. 79. No. 7. P. 921–928. Doi: 10.1016/s0002-9149(97)00015-5.
48. Firstenberg M.S., Greenberg N.L., Main M.L., Drinko J.K., Odabashian J.A., Thomas J.D., Garcia M.J. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2001. V. 90. No. 1. P. 299–307. Doi: 10.1152/jappl.2001.90.1.299.
49. Sohn D.W., Chai I.H., Lee D.J., Kim H.C., Kim H.S., Oh B.H., Lee M.M., Park Y.B., Choi Y.S., Seo J.D., Lee Y.W. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. V. 30. No. 2. P. 474–480. Doi: 10.1016/s0735-1097(97)88335-0.
50. Schiano-Lomoriello V., Santoro C., de Simone G., Trimarco B., Galderisi M. Diastolic bicycle stress echocardiography: normal reference values in a middle age population // *Int. J. Cardiol.* 2015. V. 191. P. 181–183. Doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.010.
51. Talreja D.R., Nishimura R.A., Oh J.K. Estimation of left ventricular filling pressure with exercise by Doppler echocardiography in patients with normal systolic function: a simultaneous echocardiographic-cardiac catheterization study // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2007. V. 20. No. 5. P. 477–479. Doi: 10.1016/j.echo.2006.10.005.
52. Rudski L.G., Lai W.W., Afalalo J., Hua L., Hand-Schumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // *J. Am.*

- Soc. Echocardiogr. 2010. V. 23. No. 7. P. 685–713. Doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
53. Nagueh S.F., Chang S.M., Nabi F., Shah D.J., Estep J.D. Cardiac imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2017. V. 10. No. 9. P. e006547. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006547.
54. Ritzema J.L., Richards A.M., Crozier I.G., Frampton C.F., Melton I.C., Doughty R.N., Stewart J.T., Eigler N., Whiting J., Abraham W.T., Troughton R.W. Serial Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the detection of elevated directly measured left atrial pressure in ambulant subjects with chronic heart failure // *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2011. V. 4. No. 9. P. 927–934. Doi: 10.1016/j.jcmg.2011.07.004.
55. Silbiger J.J. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019. V. 32. No. 2. P. 216–232.e2. Doi: 10.1016/j.echo.2018.11.011.
56. Marchandise S., Vanoverschelde J.L., D'Hondt A.M., Gurne O., Vancraeynest D., Gerber B., Pasquet A. Usefulness of tissue Doppler imaging to evaluate pulmonary capillary wedge pressure during exercise in patients with reduced left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* 2014. V. 113. No. 12. P. 2036–2044. Doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.051.
57. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Left ventricular filling pressures: the mechanisms and ultrasound assessment // *Heart Fail.* 2012. V. 13. No. 5. P. 287–310. (Article in Russian)
58. Prasad S.B., Holland D.J., Atherton J.J. Diastolic stress echocardiography: from basic principles to clinical applications // *Heart*. 2018. V. 104. No. 21. P. 1739–1748. Doi: 10.1136/heartjnl-2017-312323.
59. Schwartzberg S., Redfield M.M., From A.M., Sorajja P., Nishimura R.A., Borlaug B.A. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. V. 59. No. 5. P. 442–451. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.062. PMID: 22281246.
60. Tribouilloy C.M., Enriquez-Sarano M., Rossi A., Tajik A.J., Seward J.B. Determinants of the pulmonary artery pressure rise in left ventricular dysfunction // *Cardiologia*. 1997. V. 42. No. 10. P. 1051–1058.
61. Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Gavryushina S.V., Ageev F.T. Sildenafil improves functional capacity and exercise hemodynamics in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and predominantly combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension // *Eur. J. Heart Fail.* 2018. V. 20. Suppl. 1. P. 567.
62. Butler J., Chomsky D.B., Wilson J.R. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. V. 34. No. 6. P. 1802–1806. Doi: 10.1016/s0735-1097(99)00408-8.
63. Ha J.W., Choi D., Park S., Choi E.Y., Shim C.Y., Kim J.M., Ahn J.A., Lee S.W., Oh J.K., Chung N. Left ventricular diastolic functional reserve during exercise in patients with impaired myocardial relaxation at rest // *Heart*. 2009. V. 95. No. 5. P. 399–404. Doi: 10.1136/hrt.2008.145441.
64. Gibby C., Wiktor D.M., Burgess M., Kusunose K., Marwick T.H. Quantitation of the diastolic stress test: filling pressure vs. diastolic reserve // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2013. V. 14. No. 3. P. 223–227. Doi: 10.1093/ehjci/jes078.
65. Borlaug B.A., Melenovsky V., Russell S.D., Kessler K., Pacak K., Becker L.C., Kass D.A. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction // *Circulation*. 2006. V. 114. No. 20. P. 2138–2147. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745.
66. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D., Redfield M.M. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. V. 56. No. 11. P. 845–854. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
67. Brubaker P.H., Joo K.C., Stewart K.P., Fray B., Moore B., Kitzman D.W. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients // *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2006. V. 26. No. 2. P. 86–89. Doi: 10.1097/00008483-200603000-00007.
68. Abudiah M.M., Redfield M.M., Melenovsky V., Olson T.P., Kass D.A., Johnson B.D., Borlaug B.A. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.* 2013. V. 15. No. 7. P. 776–785. Doi: 10.1093/eurjhf/hft026.
69. Borlaug B.A., Melenovsky V., Russell S.D., Kessler K., Pacak K., Becker L.C., Kass D.A. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction // *Circulation*. 2006. V. 114. No. 20. P. 2138–2147. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745.
70. Phan T.T., Shivu G.N., Abozguia K., Davies C., Nassimzadeh M., Jimenez D., Weaver R., Ahmed I., Frenneaux M. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction // *Circ. Heart Fail.* 2010. V. 3. No. 1. P. 29–34. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720.
71. Pandey A., Khera R., Park B., Haykowsky M., Borlaug B.A., Lewis G.D., Kitzman D.W., Butler J., Berry J.D. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction: a study-level pooled analysis // *JACC Heart Fail.* 2018. V. 6. No. 2. P. 117–126. Doi: 10.1016/j.jchf.2017.10.014.
72. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afzalalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. V. 28. No. 1. P. 1–39.e14. Doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

73. Chan A.K., Govindarajan G., Del Rosario M.L., Aggarwal K., Dellsperger K.C., Chockalingam A. Dobutamine stress echocardiography Doppler estimation of cardiac diastolic function: a simultaneous catheterization correlation study // *Echocardiography*. 2011. V. 28. No. 4. P. 442–447. Doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01360.x.
74. Egstrup M., Gustafsson I., Andersen M.J., Kistorp C.N., Schou M., Tuxen C.D., Moller J.E. Haemodynamic response during low-dose dobutamine infusion in patients with chronic systolic heart failure: comparison of echocardiographic and invasive measurements // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2013. V. 14. No. 7. P. 659–667. Doi: 10.1093/ehjci/jes234.
75. Bangalore S., Yao S.S., Chaudhry F.A. Comparison of heart rate reserve versus 85% of age-predicted maximum heart rate as a measure of chronotropic response in patients undergoing dobutamine stress echocardiography // *Am. J. Cardiol*. 2006. V. 97. No. 5. P. 742–747. Doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.111.
76. Tanaka H., Monahan K.D., Seals D.R. Age-predicted maximal heart rate revisited // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001. V. 37. No. 1. P. 153–156. Doi: 10.1016/s0735-1097(00)01054-8.
77. Redfield M.M., Chen H.H., Borlaug B.A., Semigran M.J., Lee K.L., Lewis G., LeWinter M.M., Rouleau J.L., Bull D.A., Mann D.L., Deswal A., Stevenson L.W., Givertz M.M., Ofili E.O., O'Connor C.M., Felker G.M., Goldsmith S.R., Bart B.A., McNulty S.E., Ibarra J.C., Lin G., Oh J.K., Patel M.R., Kim R.J., Tracy R.P., Velazquez E.J., Anstrom K.J., Hernandez A.F., Mascette A.M., Braunwald E.; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2013. V. 309. No. 12. P. 1268–1277. Doi: 10.1001/jama.2013.2024.
78. Sinning D., Kasner M., Westermann D., Schulze K., Schultheiss H.P., Tschope C. Increased left ventricular stiffness impairs exercise capacity in patients with heart failure symptoms despite normal left ventricular ejection fraction // *Cardiol. Res. Pract.* 2011. P. 692862. Doi: 10.4061/2011/692862.
79. Edelmann F., Wachter R., Schmidt A.G., Kraigher-Krainer E., Colantonio C., Kamke W., Duvinage A., Stahrenberg R., Durstewitz K., Löffler M., Dungen H.D., Tschope C., Herrmann-Lingen C., Halle M., Hasenfuss G., Gelbrich G., Pieske B.; Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial // *JAMA*. 2013. V. 309. No. 8. P. 781–791. Doi: 10.1001/jama.2013.905.
80. Edelmann F., Gelbrich G., Dungen H.D., Frohling S., Wachter R., Stahrenberg R., Binder L., Topper A., Lashki D.J., Schwarz S., Herrmann-Lingen C., Löffler M., Hasenfuss G., Halle M., Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011. V. 58. No. 17. P. 1780–1791. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.054.
81. Guazzi M., Bandera F., Ozemek C., Systrom D., Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017. V. 70. No. 13. P. 1618–1636. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.012.
82. Corra U., Agostoni P.G., Anker S.D., Coats A.J.S., Crespo Leiro M.G., de Boer R.A., Harjola V.P., Hill L., Lainscak M., Lund L.H., Metra M., Ponikowski P., Riley J., Seferovic P.M., Piepoli M.F. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Fail*. 2018. V. 20. No. 1. P. 3–15. Doi: 10.1002/ehjhf.979.
83. Reddy Y.N.V., Olson T.P., Obokata M., Melenovsky V., Borlaug B.A. Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction // *JACC Heart Fail*. 2018. V. 6. No. 8. P. 665–675. Doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.003.
84. Guazzi M., Arena R., Halle M., Piepoli M.F., Myers J., Lavie C.J. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations // *Eur. Heart J*. 2018. V. 39. No. 14. P. 1144–1161. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw180.
85. Holland D.J., Prasad S.B., Marwick T.H. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2010. V. 3. No. 2. P. 149–156. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.908152.
86. Shim C.Y., Kim S.A., Choi D., Yang W.I., Kim J.M., Moon S.H., Lee H.J., Park S., Choi E.Y., Chung N., Ha J.W. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise // *Heart*. 2011. V. 97. No. 17. P. 1417–1424. Doi: 10.1136/hrt.2010.220467.
87. Takagi T., Takagi A., Yoshikawa J. Elevated left ventricular filling pressure estimated by E/E' ratio after exercise predicts development of new-onset atrial fibrillation independently of left atrial enlargement among elderly patients without obvious myocardial ischemia // *J. Cardiol*. 2014. V. 63. No. 2. P. 128–133. Doi: 10.1016/j.jjcc.2013.06.019.
88. Kosmala W., Przewlocka-Kosmala M., Rojek A., Mysiak A., Dabrowski A., Marwick T.H. Association of Abnormal Left Ventricular Functional Reserve With Outcome in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018. V. 11. No. 12. P. 1737–1746. Doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.028.
89. Wang J., Fang F., Wai-Kwok Yip G., Sanderson J.E., Feng W., Xie J.M., Luo X.X., Lee A.P., Lam Y.Y. Left ventricular long-axis performance during exercise is an important prognosticator in patients with heart failure and preserved ejection frac-

- tion // *Int. J. Cardiol.* 2015. V. 178. P. 131–135. Doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.130.
90. Dorfs S., Zeh W., Hochholzer W., Jander N., Kienzle R.P., Pieske B., Neumann F.J. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. Heart J.* 2014. V. 35. No. 44. P. 3103–3112. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu315.
 91. Duncan A.M., Lim E., Gibson D.G., Henein M.Y. Effect of dobutamine stress on left ventricular filling in ischemic dilated cardiomyopathy: pathophysiology and prognostic implications // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. V. 46. No. 3. P. 488–496. Doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.048.
 92. Hwang S.J., Melenovsky V., Borlaug B.A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. V. 63. No. 25. P. 2817–2827. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.034.
 93. Rusinaru D., Houpe D., Szymanski C., Levy F., Marechaux S., Tribouilloy C. Coronary artery disease and 10-year outcome after hospital admission for heart failure with preserved and with reduced ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. V. 16. No. 9. P. 967–976. Doi: 10.1002/ehf.142.
 94. Gillebert T.C., De Pauw M., Timmermans F. Echo-Doppler assessment of diastole: flow, function, and haemodynamics // *Heart.* 2013. V. 99. No. 1. P. 55–64. Doi: 10.1136/heartjnl-2012-301961.
 95. Ersboll M., Andersen M.J., Valeur N., Mogensen U.M., Fakhri Y., Thune J.J., Moller J.E., Hassager C., Sogaard P., Kober L. Early diastolic strain rate in relation to systolic and diastolic function and prognosis in acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study // *Eur. Heart J.* 2014. V. 35. No. 10. P. 648–656. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu179.
 96. Singh A., Addetia K., Maffessanti F., Mor-Avi V., Lang R.M. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017. V. 10. No. 7. P. 735–743. Doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.014.

Diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation

A.G. Ovchinnikov^{1,2}, F.T. Ageev¹, M.N. Alekhin³, Yu.N. Belenkov⁴, Yu.A. Vasyuk²,
A.S. Galyavich⁵, S.R. Gilyarevskiy⁶, Yu.M. Lopatin^{7,8}, V.Yu. Mareev⁹, Yu.V. Mareev¹⁰,
V.V. Mitkov⁶, A.V. Potekhina¹, T.S. Prostakova¹, M.K. Rybakova⁶, M.A. Saidova¹,
A.B. Khadzegova¹¹, M.Yu. Chernov¹², E.N. Yushchuk², S.A. Boytsov¹

¹ A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

³ Central State Medical Academy of the Presidential Administration of Russian Federation, Moscow

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

⁵ Kazan State Medical University, Kazan

⁶ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁷ Volgograd State Medical University, Volgograd

⁸ Volgograd regional clinical cardiology center, Volgograd

⁹ Lomonosov Moscow State University, Moscow

¹⁰ National Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow

¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

¹² N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow

A.G. Ovchinnikov – M.D., Ph.D., Leading Researcher, Department of Outpatient Diagnostic Technologies, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; Professor, Division of Clinical Functional Diagnostics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow. F.T. Ageev – M.D., Ph.D., Professor, Chief Researcher, Department of Outpatient Diagnostic Technologies, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow. M.N. Alekhin – M.D., Ph.D., Professor, Division of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics, and Nephrology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of Russian Federation, Moscow. Yu.N. Belenkov – M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS, Director, A.A. Ostroumov Hospital Therapy Clinics;

Director, Division of Hospital Therapy No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow. Yu.A. Vasyuk – M.D., Ph.D., Professor, Director, Division of Hospital Therapy No. 1, Vice-rector for Regional Development, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow. A.S. Galyavich – M.D., Ph.D., Professor, Director, Division of Cardiology, Kazan State Medical University, Kazan. S.R. Gilyarevskiy – M.D., Ph.D., Professor, Division of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. Yu.M. Lopatin – M.D., Ph.D., Professor, Director, Division of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Volgograd State Medical University; Head of Cardiology Department No. 1, Volgograd regional clinical cardiology center, Volgograd. V.Yu. Mareev – M.D., Ph.D., Professor, Chief Researcher, Lomonosov Moscow State University, Moscow. Yu.V. Mareev – M.D., Ph.D., Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow. V.V. Mitkov – M.D., Ph.D., Professor, Director, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. A.V. Potekhina – M.D., Ph.D., Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow. T.S. Prostakova – M.D., Ph.D., Department of Outpatient Diagnostic Technologies, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow. M.K. Rybakova – M.D., Ph.D., Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. M.A. Saidova – M.D., Ph.D., Professor, Head of Diagnostic Ultrasound Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow. A.B. Khadzegova – M.D., Ph.D., Professor, Division of Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. M.Yu. Chernov – M.D., Center for Diagnostic Research, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow. E.N. Yushchuk – M.D., Ph.D., Professor, Director, Division of Clinical Functional Diagnostics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow. S.A. Boytsov – M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS, General Director, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow.

Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction is challenging due to many patients have only mild left ventricular diastolic dysfunction and normal left ventricular filling pressure at rest. The diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload (diastolic stress test) refers to the assessment of the diastolic function during exercise, thus enhancing the verification of heart failure with preserved ejection fraction. The present expert consensus statement provides the clinical and pathophysiological rationale for diastolic stress test in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction, the methodology of diastolic stress test, the principles of data interpretation, and applicability for the specific groups of patients.

Key words: stress echocardiography, left ventricle, filling pressure, diastolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, diagnostics, diastolic stress test.

Citation: Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Alekhin M.N., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S., Gilyarevskiy S.R., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Mitkov V.V., Potekhina A.V., Prostakova T.S., Rybakova M.K., Saidova M.A., Khadzegova A.B., Chernov M.Yu., Yushchuk E.N., Boytsov S.A. Diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020. No. 2. P. 60–90.
DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-60-90. (Article in Russian)

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-91-99

Стандартизация работы структурного подразделения многопрофильного стационара на примере отделения ультразвуковой диагностики

А.Э. Никитин¹, Е.А. Марущак^{1, 2}, Е.А. Зубарева², О.В. Оранская¹

¹ ФГБУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук, г. Москва

² ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

В статье анализируются действующие нормативно-правовые документы, регламентирующие работу службы ультразвуковой диагностики. Рассматривается пример стандартизации работы отделения ультразвуковой диагностики многопрофильного стационара, включающий создание внутренних нормативных документов.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, стандартизация, номенклатура, терминология, качество медицинской помощи.

Цитирование: Никитин А.Э., Марущак Е.А., Зубарева Е.А., Оранская О.В. Стандартизация работы структурного подразделения многопрофильного стационара на примере отделения ультразвуковой диагностики // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 2. С. 91–99. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-91-99.

Введение

В последние годы в здравоохранении Российской Федерации (РФ) продолжает активно развиваться система стандартизации. Основные положения системы были разработаны в соответствии с правовыми нормами, установленными Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в РФ” [1]. Ряд необходимых требований также был регламентирован в Национальном стандарте Российской Федерации [2]. Развитием нормативно-правовой базы системы стандартизации в отрасли стали приказы Министерства здравоохранения (МЗ) РФ, утверждающие порядки и стандарты оказания медицинской помощи, а также критерии оценки качества [3] и клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи по отдельным нозологиям. Примером стандартизации медицинских услуг может являться утвержденная приказом МЗ РФ Номенклатура медицинских услуг [4].

А.Э. Никитин – д.м.н., главный врач ФГБУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук, г. Москва. Е.А. Марущак – к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики ФГБУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук; доцент кафедры ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Е.А. Зубарева – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. О.В. Оранская – начальник отдела управления качеством медицинской помощи ФГБУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук, г. Москва.

Контактная информация: 117593 г. Москва, Литовский бульвар, д. 1а, ЦКБ РАН, отделение ультразвуковой диагностики. Марущак Елена Александровна. Тел.: +7 (903) 153-59-42. E-mail: e.marushchak@mail.ru

Одной из задач стандартизации является обеспечение оказания помощи заданного качества при соблюдении утвержденного алгоритма (и наполнения) той или иной услуги. Стандартизация позволяет соблюдать преемственность в процессе оказания помощи пациентам, а также облегчает работу по оценке ее качества. Требования к организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности отражены в Приказе МЗ РФ от 7 июня 2019 г. № 381н и в Предложениях (практических рекомендациях) Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 2015 г. по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности [5, 6]. Одним из документов, стандартизирующих деятельность врача ультразвуковой диагностики, является соответствующий профессиональный стандарт [7]. Регламентирует медицинскую помощь по профилю “ультразвуковая диагностика” продолжающий действовать в настоящее время Приказ МЗ РСФСР № 132 от 2 августа 1991 г. “О совершенствовании службы лучевой диагностики” [8].

ФГБУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук (ЦКБ РАН) является многопрофильным 420-коечным стационаром, включающим в себя лечебно-диагностический центр, осуществляющий около 30 000 амбулаторных приемов в год. Одним из структурных подразделений ЦКБ РАН является отделение ультразвуковой диагностики, в котором работают 7 врачей. Отделение выполняет 55 видов различных ультразвуковых исследований. В год количество ультразвуковых исследований достигает 25 000. Далее будут рассмотрены процессы стандартизации, касающиеся работы данного структурного подразделения ЦКБ РАН.

Предпосылками к стандартизации работы отделения ультразвуковой диагностики явились следующие факторы.

1) В настоящее время деятельность ЦКБ РАН осуществляется по риск-ориентированной модели оказания медицинских услуг. Одной из составных частей риск-ориентированной модели является стандартизация процессов, в рамках которых используются различные документы (стандарты операционных процедур (СОП), правила, инструк-

ции, алгоритмы и иные документы системы менеджмента качества).

2) Действующая федеральная нормативно-правовая база в полной мере не регламентирует организацию работы отделения ультразвуковой диагностики. В настоящее время для службы ультразвуковой диагностики на территории РФ помимо перечисленных выше актуален ряд документов.

Нормативно-технический документ Главного государственного санитарного врача РФ от 10 августа 2007 г. – Гигиенические требования к условиям труда медицинских работников, выполняющих ультразвуковые исследования [9], регламентирующий нагрузку на врачей ультразвуковой диагностики и распорядок рабочего дня. Практическую деятельность врачей ультразвуковой диагностики также регламентируют СанПиН 2.2.4/2.1.8.582-96 “Гигиенические требования при работах с источниками воздушного и контактного ультразвука промышленного, медицинского и бытового назначения”, СанПиН 2.1.3.2630-10 “Санитарно-эпидемические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность” и Федеральный закон “О специальной оценке условий труда” от 28 декабря 2013 г. № 426-ФЗ [10–12].

В настоящее время продолжается работа над Федеральным справочником инструментальных диагностических исследований (ФСДИ) [13], где конкретизированы такие параметры диагностических исследований, как цифровой идентификатор, область, наименование, локализация, компоненты и проч. ФСДИ является частью системы нормативно-справочной информации МЗ РФ, созданной при ФГБУ “Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения” МЗ РФ.

3) По сложившейся практике, в связи с отсутствием стандартов протоколов ультразвуковых исследований, каждый врач ультразвуковой диагностики пользуется своим шаблоном протокола, наполняемость которого определяется рядом субъективных и объективных факторов (самим врачом, требованиями заведующего отделением, возможностями диагностического оборудования, потребностями учреждения, квалификацией врача). В условиях оказа-

ния коммерческих услуг наполняемость протокола ультразвуковых исследований становится еще более актуальной. Пациент как потребитель, имея возможность выбора диагностических услуг в различных медицинских организациях, становится все более требовательным к их качеству, а также хочет знать, что именно входит в то исследование, которое он оплатил. Кроме того, в отделениях ультразвуковой диагностики многопрофильных больниц работают несколько врачей. В частности, в ЦКБ РАН 8 врачей выполняют 55 видов ультразвуковых исследований. В условиях отсутствия стандартизации один и тот же пациент может получить различающиеся по оформлению текстовой части протоколы одного и того же исследования от разных врачей. Эти протоколы ультразвуковых исследований схожи по сути, но для пациента, а иногда и для лечащего врача выглядят поразному, что не оптимально для лечебного учреждения, функционирующего в едином формате. Таким образом, наличие стандартов выполнения ультразвуковых исследований означает для пациента, что независимо от того, какой именно врач в ЦКБ РАН будет проводить диагностику, он получит исследование заданного уровня.

4) Стандартизация работы подразделения облегчает задачу по экспертизе качества ультразвуковых исследований. Без понятия “норма” нельзя адекватно выявить и интерпретировать несоответствия. Именно оценка качества медицинской помощи лежит в основе устранения дефектов, возникающих в процессе рутинной работы. В процессе системной оценки качества медицинской помощи можно не только выявить несоответствие, но и интерпретировать его генез и частоту, что в дальнейшем позволит принять соответствующие управленческие решения, направленные на устранение несоответствий с последующим контролем эффективности. Наличие стандартов протоколов ультразвуковых исследований – это управленческий инструмент для заведующего отделением, дающий возможность индивидуально и объективно оценивать работу каждого сотрудника, а также совершенствовать знания и навыки. Врачам ультразвуковой диагностики рутинное следование стандартам выполнения ультразвукового исследова-

ования, упорядочивая и координируя деятельность в процессе выполнения исследования, позволяет снизить временные затраты на его выполнение и количество диагностических ошибок.

5) Возможность использования документов системы стандартизации для разработки функционала отделения при работе в информационной системе управления ЦКБ РАН – электронной истории болезни и амбулаторной карте. Например, оценка качества медицинской помощи проводится врачом-экспертом, а заполнение экспертной карты в электронном виде позволит автоматически обсчитывать ее результаты с формированием соответствующих отчетов.

В течение длительного времени в ЦКБ РАН внутренними нормативными документами, регламентирующими работу отделения ультразвуковой диагностики, являлись:

- положение об отделении,
- должностные инструкции персонала,
- ежедневный распорядок работы отделения,
- план работы отделения на текущий год.

В современных условиях развития ЦКБ РАН этих документов оказалось недостаточно для успешного функционирования отделения. В процессе стандартизации были разработаны “Правила выполнения ультразвуковых исследований в отделении ультразвуковой диагностики стационара ЦКБ РАН” с приложениями. Далее рассмотрим более подробно содержание данного внутреннего нормативного документа.

Правила выполнения ультразвуковых исследований в отделении ультразвуковой диагностики стационара ЦКБ РАН

1. Общая часть

1.1. Основания для выполнения ультразвуковых исследований

Важным аспектом является четкое определение источников формирования направлений на ультразвуковые исследования. Показания к ультразвуковому исследованию определяются лечащим врачом, а также оно может быть выполнено по самостоятельному желанию пациентов на платной основе.

1.2. Обязанности врача, назначающего ультразвуковое исследование

Разъяснение сути исследования, определение противопоказаний, проведение подготовки к исследованию, оформление необходимых согласий, интерпретация полученных данных, присутствие на исследовании (при необходимости), совместное выполнение малоинвазивных вмешательств под контролем ультразвукового исследования – все это является функциями лечащего врача. Часть перечисленных трудовых действий закреплена также и в профессиональном стандарте “Врач ультразвуковой диагностики” [7].

1.3. Регламент записи на ультразвуковые исследования среди стационарных и амбулаторных пациентов ЦКБ РАН

Отделение ультразвуковой диагностики ЦКБ РАН ведет смешанный прием, выполняя ультразвуковые исследования как пациентов стационара, так и амбулаторных пациентов лечебно-диагностического центра. Исследования выполняются и в плановом, и в экстренном порядке. Запись на исследования ведется в электронном виде в соответствующей форме информационной системы управления персоналом отделения ультразвуковой диагностики, регистратурой лечебно-диагностического центра, а также операторами колл-центра. Разработанный алгоритм записи учитывает функционал врачей ультразвуковой диагностики и временные затраты, необходимые для выполнения конкретного исследования (исследований), что позволяет рационально использовать время врачей ультразвуковой диагностики, равномерно записывая пациентов в их сетке приема, а также корректно распределять пациентов в комбинации с другими диагностическими методиками, которые необходимо выполнить в тот же день. Информация о записи на ультразвуковое исследование отображается в электронном маршрутном листе, распечатываемом для пациента и содержащем информацию о дате, времени, номере кабинета, ФИО врача ультразвуковой диагностики, который будет выполнять исследование. Четкое распределение ролей персонала ЦКБ РАН на всех этапах логистики процесса позволяет избежать очередей, длительного ожида-

ния приема, путаницы, возникновения недопониманий у пациентов и ряда других неприятных моментов, характерных для принципа “живой очереди” (идите туда-то, спросите там-то).

1.4. Правила оформления направления на ультразвуковое исследование

Направление на ультразвуковое исследование является важным документом, согласно которому проводится один из этапов идентификации личности пациента, определяются срочность исследования и показания к нему. Помимо наименования исследования направление содержит личные данные пациента, контактные данные лечебного учреждения, предполагаемый диагноз, цель и комментарии лечащего врача.

1.5. Правила оформления протокола ультразвукового исследования

Протокол ультразвукового исследования в обязательном порядке содержит результаты исследования и ультразвуковое заключение [7]. В электронную форму протокола также включены личные данные пациента, контактные данные учреждения, срочность и цель исследования (если таковые имеются). Также регламентирован процесс архивирования протокола ультразвукового исследования и эхограмм.

1.6. Сроки оформления протокола ультразвукового исследования

Для каждого ультразвукового исследования в зависимости от его срочности определены временные рамки выдачи протокола.

1.7. Правила подготовки пациентов к ультразвуковым исследованиям

Помимо правил подготовки к различным видам ультразвуковых исследований в документе содержится информация о возможных противопоказаниях и ограничениях к выполнению некоторых видов исследований. На основании правил подготовки к ультразвуковым исследованиям разработаны соответствующие памятки для пациентов.

2. СОП

СОП представляет собой документально оформленную пошаговую инструкцию для выполнения рутинных или многократно

повторяющихся определенных действий. “Актуальность разработки СОП обусловлена необходимостью рационального выбора и применения адекватных (эффективных, безопасных, экономически приемлемых, основанных на данных доказательной медицины) медицинских технологий. СОП необходимы для оценки качества медицинской помощи, а также для защиты прав пациента и врача при разрешении спорных вопросов. В каждом СОП должны быть указаны: цель разработки, необходимые ресурсы и технологии для его выполнения, ожидаемые результаты (промежуточные и окончательные) и критерии оценки соблюдения требований. Каждый СОП должен содержать ответы на следующие вопросы: 1) кто участвует в реализации и выполняет его требования и какие ресурсы необходимы для его реализации; 2) в каком подразделении медицинской организации следует выполнять требования; 3) сколько времени потребуется на выполнение требований. СОП должны быть краткими, четкими, конкретными. Оптимальная форма – в виде таблиц или схем и алгоритмов с минимальным объемом текстовой части” [6]. Согласно рекомендациям, содержащимся в Предложениях (практических рекомендациях) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре) [6], нами был разработан СОП “порядок проведения ультразвукового исследования в отделении ультразвуковой диагностики стационара ЦКБ РАН”, который представлен далее.

3. СОП “порядок проведения ультразвукового исследования в отделении ультразвуковой диагностики стационара ЦКБ РАН”

3.1. Цель

Стандартизация проведения ультразвукового исследования.

3.2. Область применения

Настоящий СОП определяет порядок действий врачей ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики стационара ЦКБ РАН при проведении ультразвуковых исследований.

3.2.1. Настоящий СОП предназначен для врачей ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики стационара ЦКБ РАН.

3.2.2. Ответственные: заведующий отделением, врачи отделения ультразвуковой диагностики стационара ЦКБ РАН.

3.3. Ресурсы

Кабинет ультразвуковой диагностики в соответствующем оснащении: кушетка медицинская, диагностический ультразвуковой аппарат, персональный компьютер, принтер, набор для оказания неотложной помощи больным при анафилактическом шоке (противошоковый набор), аппарат для измерения артериального давления, журнал учета ультразвуковых исследований, емкости с растворами для дезинфекции, облучатель бактерицидный передвижной. Временные границы и расходный материал обозначены в технологических картах ультразвуковых исследований.

3.4. Основная часть

3.4.1. Подготовка пациента к ультразвуковому исследованию (продолжительность процедуры в мин)

3.4.1.1. Пациент должен быть подготовлен к ультразвуковому исследованию согласно Правилам подготовки к ультразвуковым исследованиям в ЦКБ РАН.

3.4.1.2. При явке пациентка на ультразвуковое исследование в назначенные кабинет и время врач ультразвуковой диагностики:

- проводит идентификацию личности пациента согласно утвержденному в ЦКБ РАН порядку и на основании документов [5, 6];

- знакомится с имеющимися данными медицинской документации;

- в случае амбулаторного посещения без направления лечащего врача уточняет у пациента вид планируемого ультразвукового исследования и объясняет суть исследования, которое им оплачено и будет выполнено;

- исключает факторы, препятствующие выполнению ультразвукового исследования (пациент не подготовлен к исследованию, отказывается от него, имеет противопоказания либо гипсовые лонгеты, повяз-

ки, раны, исключающие размещение на коже датчика с гелем); при наличии таких факторов врач ультразвуковой диагностики ставит в известность лечащего врача, по результатам переговоров с которым либо меняется вид ультразвукового исследования, либо отменяется исследование, либо назначается подготовка с определением нового времени явки; в отсутствие лечащего врача разъяснения даются непосредственно амбулаторному пациенту.

3.4.2. Регистрация (продолжительность процедуры в мин)

Врач ультразвуковой диагностики проводит регистрацию пациента в журнале учета ультразвуковых исследований.

3.4.3. Выполнение ультразвукового исследования (продолжительность процедуры в мин)

Алгоритм действий врача ультразвуковой диагностики при проведении ультразвукового исследования:

- предложить пациенту освободить от одежды зону планируемого исследования и лечь на предварительно застеленную пленкой кушетку;
- вымыть руки под проточной водой с жидким мылом, высушить индивидуальным полотенцем;
- надеть одноразовые смотровые нестерильные перчатки;
- обработать датчик, надеть презерватив (при внутриполостных ультразвуковых исследованиях) или использовать биопсийный комплект и стерильные одноразовые перчатки (в случае ультразвуковой навигации при миниинвазивных манипуляциях);
- выполнить ультразвуковое исследование согласно утвержденным методическим рекомендациям;
- обработать кушетку, утилизировать использованные расходные материалы в соответствующие контейнеры;
- выдать пациенту салфетки для самостоятельного очищения тела от геля либо помочь пациенту при необходимости;
- снять смотровые перчатки, утилизировать их, вымыть и высушить руки;
- предложить пациенту вернуться в отделение (стационарный больной) либо ожидать оформления протокола (для амбулаторных пациентов).

3.4.4. Составление протокола ультразвукового исследования (продолжительность процедуры в мин)

3.4.4.1. Врач ультразвуковой диагностики составляет протокол ультразвукового исследования согласно утвержденным стандартам протоколов ультразвуковых исследований с учетом требований профессионального стандарта [7], распечатывает и подписывает его.

3.4.4.2. Для стационарных пациентов единственный экземпляр протокола врач ультразвуковой диагностики направляет в отделение через медицинский персонал. Амбулаторным пациентам один экземпляр протокола отдается на руки, один экземпляр протокола направляется в лечебно-диагностический центр для архивирования в амбулаторной карте.

3.5. Безопасность

3.5.1. Персонал должен принять все необходимые меры предосторожности при выполнении ультразвуковых исследований. Исследование должно выполняться в перчатках [9–11]. Персонал должен быть вакцинирован против гепатита В. Риск заражения токсичными веществами и микробами должен быть сведен к минимуму. После ультразвукового исследования необходимо выбросить все использованные материалы в бак сбора отходов класса “Б” с утапливателем. Для каждого пациента необходимо использовать отдельные расходные материалы.

3.5.2. Инвазивная манипуляция под контролем ультразвукового исследования осуществляется в процедурном кабинете класса чистоты “Б” [11] совместно с профильным врачом с использованием соответствующего расходного материала. Врач ультразвуковой диагностики осуществляет навигацию и оформление протокола исследования.

3.5.3. Персонал должен принять все необходимые меры о неразглашении персональных данных пациента [1, 14].

3.6. Нормативно-справочная документация

Документы, регламентирующие деятельность структурного подразделения.

4. Принципы формирования протокола ультразвукового исследования

Этот раздел документа включает:

- методические рекомендации к оформлению протокола ультразвукового исследования;
- правила оценки и интерпретации условий визуализации и иных факторов, влияющих на качество проводимого исследования;
- методические рекомендации к процессу выполнения ультразвукового исследования и описанию его результатов;
- правила формирования ультразвукового заключения (интерпретация полученных данных, изложенных в результатах исследования).

Рекомендации касаются как методологии самого ультразвукового исследования (полипозиционность; выбор разнообразных вспомогательных режимов, укладок и функциональных проб; прицельный осмотр зон интереса; постановка меток для плевральной пункции и т.д.), так и описания результатов исследования (нормальных органов и структур; выявленной патологии; использование терминов, принятых в ультразвуковой диагностике).

Ультразвуковое заключение содержит краткую информацию о выявленных изменениях в исследованных органах и структурах по сравнению с общепринятой нормой. В этом разделе также даются рекомендации по формированию дифференциально-го ряда при неясной ультразвуковой картине, а также по описанию произошедших изменений при динамических исследованиях.

5. Стандарты ультразвуковых исследований согласно номенклатуре медицинских услуг ЦКБ РАН

Стандарты ультразвуковых исследований являются важной частью рассматриваемых регламентирующих деятельность отделения документов. Они включают в себя код исследования согласно преискуранту ЦКБ РАН, временные нормативы выполнения конкретного исследования, затрачиваемые расходные материалы и собственно протокол ультразвукового исследования с детализацией его наполнения.

Заключение

Стандартизация деятельности отделения ультразвуковой диагностики ЦКБ РАН имеет ряд положительных моментов.

1) Каждому ультразвуковому исследованию соответствуют заданные наполнение, расходные материалы, сроки и стоимость услуг.

2) Повышение лояльности пациентов к ЦКБ РАН вследствие соответствия оказываемых диагностических услуг их ожиданиям.

3) Возможность обоснованно работать с претензиями пациентов при возникновении разногласий по наполняемости услуги.

4) Систематизация, четкость работы структурного подразделения.

5) Возможность быстрого обучения, адаптации новых сотрудников.

6) Четкий алгоритм действий для сотрудников при выполнении ультразвуковых исследований.

7) Минимизация диагностических ошибок.

8) Инструмент для заведующего отделением для оценки качества выполняемых ультразвуковых исследований сотрудниками.

9) Знание критериев оценки качества своей работы для сотрудников.

10) Оптимизация временных затрат на выполнение стандартных ультразвуковых исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”. Режим доступа: // www.rosminzdrav.ru/documents/7025, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
2. ГОСТ Р 1.0-2012. Национальный стандарт Российской Федерации. Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения (утв. Приказом Росстандарта от 23.11.2012 № 1146-ст) (ред. от 22.11.2013). Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200102193>, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н “Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи”. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/436733768>, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. № 804н “Об утверждении номенклатуры медицинских услуг” (с изменениями и дополнениями). Режим доступа: // <https://>

- base.garant.ru/71805302, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 июня 2019 г. № 381н “Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности”. Режим доступа: // <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72589514>, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
 6. Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре). 2015. Режим доступа: // https://www.minzdrav29.ru/health/departmental_control/Рекомендации%20Росздравнадзора%20по%20организации%20внутреннего%20контроля%20качества%20и%20безопасности%20медицинской%20деятельности.pdf, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
 7. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 19 марта 2019 г. № 161н “Об утверждении профессионального стандарта “Врач ультразвуковой диагностики”. Режим доступа: // <https://base.garant.ru/72222514>, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
 8. Приказ Минздрава РСФСР от 02.08.1991 № 132 “О совершенствовании службы лучевой диагностики”. Режим доступа: // <http://docs.cntd.ru/document/58834216>, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
 9. Р 2.2.4/2.2.9.2266-07 “Гигиенические требования к условиям труда медицинских работников, выполняющих ультразвуковые исследования”. 2007. Режим доступа: // <http://docs.cntd.ru/document/1200062394>, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
 10. СанПиН 2.2.4/2.1.8.582-96 “Гигиенические требования при работах с источниками воздушного и контактного ультразвука промышленного, медицинского и бытового назначения”. 1996. Режим доступа: // <http://docs.cntd.ru/document/1200000154>, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
 11. СанПиН 2.1.3.2630-10 “Санитарно-эпидемические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность”. 2010. Режим доступа: // <http://docs.cntd.ru/document/02217205>, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
 12. Федеральный закон от 28 декабря 2013 года № 426-ФЗ “О специальной оценке условий труда”. Режим доступа: // <http://docs.cntd.ru/document/499067392>, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
 13. Федеральный справочник инструментальных диагностических исследований (ФСДИ). Режим доступа: // <https://nsi.rosminzdrav.ru/#/ref-book/1.2.643.5.1.13.13.11.1471>, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.
 14. Федеральный закон от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ “О персональных данных” Режим доступа: // <http://ivo.garant.ru/#/document/12148567/paragraph/24880:0>, свободный. Загл. с экрана. 15.06.2020.

REFERENCES

1. Federal law dated 21.11.2011 No. 323-FZ *On the basics of public health protection in the Russian Federation*, www.rosminzdrav.ru/documents/7025 (2011, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
2. Standardization in the Russian Federation. Basic provisions, <http://docs.cntd.ru/document/1200102193> (2013, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 10.05.2017 No. 203n *About the approval of criteria for evaluating the quality of medical care*, <http://docs.cntd.ru/document/436733768> (2017, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 13.10.2017 No. 804n *About the approval of the nomenclature of medical services*, <https://base.garant.ru/71805302> (2019, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 7.06.2019 No. 381n *About the approval of Requirements for the organization and carrying out internal control of quality and safety of medical activity*, <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72589514> (2019, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
6. Suggestions (practical recommendations) on the organization of internal quality control and safety of medical activities in a medical organization (hospital), https://www.minzdrav29.ru/health/departmental_control/Рекомендации%20Росздравнадзора%20по%20организации%20внутреннего%20контроля%20качества%20и%20безопасности%20медицинской%20деятельности.pdf (2015, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
7. Order of the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation dated 19.03.2019 No. 161n *About the approval of the professional standard “Medical doctor in ultrasound diagnostics”*, <https://base.garant.ru/72222514> (2013, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
8. Order of the Ministry of Health of the RSFSR dated 2.08.1991 No. 132 *On improving the radiology diagnostics service*, <http://docs.cntd.ru/document/58834216> (1991, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
9. R 2.2.4/2.2.9.2266-07 *Hygienic requirements for working conditions of medical workers performing ultrasound examinations*, <http://docs.cntd.ru/document/1200062394> (2007, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
10. SanPiN 2.2.4/2.1.8.582-96 *Hygienic requirements when working with air and contact ultrasound sources for industrial, medical, and household purposes*, <http://docs.cntd.ru/document/1200000154> (1996, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
11. SanPiN 2.1.3.2630-10 *Sanitary and epidemic requirements for organizations engaged in medical*

- activities, <http://docs.cntd.ru/document/902217205> (2010, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
12. Federal law dated 28.12.2013 No. 426-FZ *On special assessment of working conditions*, <http://docs.cntd.ru/document/499067392> (2013, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
13. Federal reference guide for instrumental diagnostics, <https://nsi.rosminzdrav.ru/#!/refbook/1.2.643.5.1.13.13.11.1471> (2019, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)
14. Federal law dated 27.07.2006 No. 152-FZ *On personal data*, <http://ivo.garant.ru/#/document/12148567/paragraph/24880:0> (2006, accessed 15.06.2020). (Document in Russian)

Standardization of work of multidisciplinary hospital structural unit, using the example of diagnostic ultrasound department

A.E. Nikitin¹, E.A. Marushchak^{1,2}, E.A. Zubareva², O.V. Oranskaya¹

¹ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

A.E. Nikitin – M.D., Ph.D., Chief Physician, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow. E.A. Marushchak – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. E.A. Zubareva – M.D., Ph.D., Professor, Director, Diagnostic Ultrasound Division, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. O.V. Oranskaya – Head of Medical Care Quality Management Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow.

The article analyzes the current regulatory documents governing the operation of the diagnostic ultrasound service. An example of work standardization of a multidisciplinary hospital department of diagnostic ultrasound is considered, including the creation of internal regulatory documents.

Key words: ultrasound, standardization, nomenclature, terminology, medical care quality.

Citation: Nikitin A.E., Marushchak E.A., Zubareva E.A., Oranskaya O.V. Standardization of work of multidisciplinary hospital structural unit, using the example of diagnostic ultrasound department // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020. No. 2. P. 91–99.

DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-91-99. (Article in Russian)