



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 6/03 (2019.02); A61K 49/04 (2019.02); A61P 43/00 (2019.02)

(21) (22) Заявка: 2018135697, 08.10.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.10.2018Дата регистрации:
15.05.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 08.10.2018

(45) Опубликовано: 15.05.2019 Бюл. № 14

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Калачева Эльвира Ильдаровна (RU),
Байков Денис Энверович (RU),
Павлов Валентин Николаевич (RU),
Ряховский Андрей Евгеньевич (RU),
Ким Дмитрий Анатольевич (RU),
Минигалин Даниил Масхутович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Байков Д.Э. и др.Мультиспиральная компьютерная
томография при заболеваниях
предстательной железы. // Евразийский союз
ученых. 2015. № 10-1 (19): 63-4. RU 2571708
C1, 20.12.2015. RU 2311128 C2, 27.11.2007.
Прокоп М. и др. Спиральная и
многослойная компьютерная томография,
том II: руководство. // М: МЕДпресс-
информ, 2011. С. 712. Калачева Э.И. и (см.
прод.)

(54) СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАЛИЗА ГРАДИЕНТА ВЫМЫВАНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к рентгенологии, урологии и онкологии, и может быть использовано для дифференциальной диагностики образований предстательной железы (ПЖ) с использованием анализа градиента вымывания. Проводят компьютерную томографию предстательной железы с фазовым контрастированием. Определяют денситометрическую плотность ткани ПЖ в нативную, венозную и позднюю паренхиматозную фазы усиления. Рассчитывают

градиент вымывания (grad) по формуле: $\text{grad} = (\text{HU1} - \text{HU2}) / (\text{HU1} - \text{HU0}) \times 100\%$, где HU1 – денситометрическая плотность ткани ПЖ в венозную фазу (на 40 секунде от момента введения контрастного вещества), HU2 – денситометрическая плотность ткани ПЖ в позднюю паренхиматозную фазу (на 10 минуте от момента введения контрастного вещества), HU0 – денситометрическая плотность ткани ПЖ в нативную фазу (до введения контрастного вещества). И при значении grad более 60%

диагностируют рак простаты, а при значении grad от 15 до 60% – доброкачественную гиперплазию простаты. Способ обеспечивает повышение точности дифференциации новообразований ПЖ

и возможность проведения исследования при наличии противопоказаний к МРТ путем расчета градиента вымывания контрастного вещества в патологическом образовании железы. 6 ил., 2 пр.

(56) (продолжение):

др. Компьютерная томография в диагностике неоплазий предстательной железы. // Евразийский союз ученых. 2016. No 6 (27):44-5. Adrenal CT Washout Calculator. найдено [01.03.2019] из Интернет http://www-hsc.usc.edu/~phillimc/calc/adrenal_ct.html, дата размещ. 25.06.2018 подтв. по адресу https://web.archive.org/web/20180625173758/http://www-hsc.usc.edu/~phillimc/calc/adrenal_ct.html.

RU 2687594 C1

RU 2687594 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(19) **RU** (11) **2 687 594**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.
A61B 6/03 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(52) CPC

A61B 6/03 (2019.02); **A61K 49/04** (2019.02); **A61P 43/00** (2019.02)

(21) (22) Application: **2018135697**, **08.10.2018**

(24) Effective date for property rights:
08.10.2018

Registration date:
15.05.2019

Priority:

(22) Date of filing: **08.10.2018**

(45) Date of publication: **15.05.2019** Bull. № 14

Mail address:

**450008, g. Ufa, ul. Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Kalacheva Elvira Ildarovna (RU),
Bajkov Denis Enverovich (RU),
Pavlov Valentin Nikolaevich (RU),
Ryakhovskij Andrej Evgenevich (RU),
Kim Dmitrij Anatolevich (RU),
Minigalin Daniil Maskhutovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PROSTATE NEOPLASM USING THE ANALYSIS OF WASHING GRADIENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to radiology, urology and oncology, and can be used for differential diagnostics of prostate gland (PG) neoplasm using analysis of washout gradient. Computed tomography of the prostate gland is performed. Densitometric density of PG tissue is determined in native, venous and late parenchymal reinforcement phases. Gradient of washing (grad) is calculated by formula: $\text{grad} = (\text{HU1} - \text{HU2}) / (\text{HU1} - \text{HU0}) \times 100 \%$, where HU1 – densitometric density of PG tissue in venous phase (40 seconds from the moment of contrast agent introduction), HU2 is the densitometric density of the PG tissue in the late parenchymal phase (10

minutes from the moment of the contrast agent introduction), HU0 is the densitometric density of the prostate tissue in the native phase (before the contrast agent is introduced). If grad is more than 60 %, prostate cancer is diagnosed, and if grad is 15 to 60 %, benign prostatic hyperplasia is diagnosed.

EFFECT: method provides higher accuracy of differentiation of the prostate neoplasms and the possibility of conducting the examination in the presence of contraindications to MRI by calculating the contrast substance washout gradient in the pathological formation of the gland.

1 cl, 6 dwg, 2 ex

Предлагаемое изобретение относится к рентгенологии, урологии, онкологии, предназначено для исследования предстательной железы (ПЖ) при проведении компьютерной томографии (КТ) с фазовым контрастированием.

Диагностика заболеваний предстательной железы представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему. По данным различных авторов хронический простатит диагностируется у 28-40% мужчин, частота аденомы у мужчин старше 60 лет составляет до 84%. Что касается наиболее грозного заболевания простаты, то по данным мировой статистики, рак предстательной железы (РПЖ) по частоте встречаемости находится на четвертом месте среди всех онкологических заболеваний. Если раньше традиционно считалось, что раком предстательной железы болеют представители старших возрастных групп, то с начала 90-х годов имеется стойкая тенденция к увеличению выявляемости рака данной локализации у мужчин средней возрастной группы (у 50-60-летних пациентов).

Скрининговым методом диагностики образований предстательной железы является метод ультразвуковой диагностики (УЗИ). Однако данный метод во многом факторо- и операторозависимый метод, не всегда своевременно позволяет заподозрить начало заболевания и достоверно определить характер образования.

Что касается современных высокотехнологичных методов, то большинство авторов основной упор делают на магнитно-резонансную томографию (МРТ) [Урология: учебник / под. ред. Д.Ю. Пушкаря - 2 изд. перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медия, 2017. - С. 237], не уделяя внимания КТ. Несмотря на широкие возможности метода КТ, на сегодняшний день МРТ является «золотым стандартом» диагностики новообразований ПЖ [Магнитно-резонансная томография предстательной железы: руководство / под ред. А.В. Мищенко, Д.Л. Дубицкого. - СПб: ИПК БИОНТ, 2016. 470 с.].

Вместе с тем, в ряде случаев применение МРТ не представляется возможным, в частности при наличии в теле пациента металлических имплантов, совершение пациентом неконтролируемых движений, тиков, клаустрофобии и т.п. Кроме того, КТ сравнительно более доступна и широко распространена в сети медицинских организаций, время проведения процедуры КТ существенно ниже аналогичной процедуры МРТ.

Среди используемых в настоящее время в клинической практике методик особый интерес представляют инструменты, которые позволяют оценить органный кровоток. Известно, что различные по своей природе образования способны по-разному накапливать и вымывать контрастные вещества (КВ), что связано с их разной гистологической структурой.

Наиболее близким аналогом изобретения является способ диагностики образований ПЖ методом КТ с фазовым контрастированием и получением изображений в разные стадии прохождения контрастного вещества [Спиральная и многослойная компьютерная томография, том II: руководство/под ред. М. Прокоп, М. Галански. - М: МЕДпресс-информ, 2011.-712 с.]. Вместе с тем, исходный метод подразумевает получение всех фаз усиления, что подчас связано с необоснованной лучевой нагрузкой на пациента и не проводит количественной оценки степени вымывания контрастного вещества в зависимости от фазы усиления с последующим расчетом и унификацией полученных результатов.

Задачей изобретения является разработка модифицированного способа дифференциальной диагностики образований ПЖ с помощью анализа градиента вымывания контрастного препарата.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является повышение точности исследования за счет дифференциации новообразований ПЖ, возможность проведения

при наличии противопоказаний к МРТ.

Предлагаемый способ диагностики образований ПЖ осуществляют следующим образом: пациента регистрируют в журнале исследований, затем вводят в компьютер его паспортные и биометрические данные. Перед началом исследования пациента укладывают на томографический стол. Проводят компьютерную томографию с фазовым контрастированием на многосрезовом спиральном компьютерном томографе Optima CT 660 (GE) с количеством рядов детекторов 128 и толщиной выделяемого среза 0,6 мм. При контрастировании используют не ионные йодсодержащие рентгеноконтрастные средства с концентрацией активного вещества 350 или 370 миллиграмм на миллилитр. Объем контрастного вещества рассчитывают из расчета 1 миллилитр на 1 килограмм веса обследуемого. Скорость введения составляет 4 миллилитра в секунду. Исследования проводят в нативную - неконтрастную фазу, венозную (40 секунд после начала введения КВ), позднюю паренхиматозную фазы усиления - на 10 минуте от начала введения КВ. Затем рассчитывают показатель градиента (grad) вымывания контрастного вещества по формуле:

$$\text{grad} = (\text{HU1} - \text{HU2}) / (\text{HU1} - \text{HU0}) \times 100\%;$$

где HU1 - денситометрическая плотность ткани предстательной железы в венозную фазу (на 40 секунде от момента введения контрастного вещества);

HU2 - денситометрическая плотность ткани предстательной железы в позднюю паренхиматозную фазу (на 10 минуте от момента введения контрастного вещества);

HU0 - денситометрическая плотность ткани предстательной железы в нативную фазу (до введения контрастного вещества).

При значении grad более 60% диагностируют рак простаты, при значении grad от 15 до 60% диагностируют доброкачественную гиперплазию простаты. Градиент вымывания для неизменной ПЖ составляет менее 15%.

Использование градиента вымывания контрастного вещества в патологическом образовании, т.е. количественного измерения кровотока путем оценки изменения рентгеновской плотности ткани во время прохождения внутривенно введенного КВ, обусловлено как недостаточной чувствительностью метода к обнаружению очаговых изменений в органе при сканировании в естественных условиях, так и низкой специфичностью признаков различных патологических образований. При введении контрастного вещества в венозное русло, обычно в кубитальную вену, происходит его быстрая экстравазкулярная диффузия в межклеточное пространство, что ведет к повышению денситометрического показателя тканей. Различие в кровоснабжении патологических и нормальных тканей вызывает повышение градиента перфузии. По этой причине образования с обильным кровотоком окрашиваются сильнее относительно паренхимы ПЖ, а со слабым кровотоком - слабее или с некоторой задержкой.

Изобретение иллюстрируется следующими фигурами: на фиг. 1 - КТ-томограмма предстательной железы больного по примеру 1 в нативную фазу контрастирования; на фиг. 2 - КТ-томограмма предстательной железы больного по примеру 1 в венозную фазу контрастирования; на фиг. 3 - КТ-томограмма предстательной железы больного по примеру 1 в позднюю паренхиматозную фазу контрастирования; на фиг. 4 - КТ-томограмма предстательной железы больного по примеру 2 в нативную фазу контрастирования; на фиг. 5 - КТ-томограмма предстательной железы больного по примеру 2 в венозную фазу контрастирования; на фиг. 6 - КТ-томограмма предстательной железы больного по примеру 2 в позднюю паренхиматозную фазу контрастирования.

Предлагаемым способом было обследовано 75 пациентов, в возрасте от 37 до 82

лет. На полученных изображениях мы оценивали размер, форму, положение предстательной железы, семенных пузырьков, их структурные особенности и соотношение с прилежащими органами и тканями. Кроме того, на срезах также отмечали наличие/отсутствие увеличенных регионарных лимфатических узлов, их однородность, присутствие очагов измененной плотности в костях скелета, органах малого таза.

Результаты КТ анализировались с учетом данных патоморфологического исследования удаленного операционного либо биопсийного материала. В итоге у 33 пациентов были выявлены злокачественные новообразования, у 42 - доброкачественные, на основании чего были выделены две группы. Группа пациентов с доброкачественными образованиями ПЖ включала в себя доброкачественную гиперплазию ПЖ. В случаях злокачественных новообразований гистологическим типом была аденокарцинома различной степени дифференцировки атипичных клеток.

Опытным путем были установлены следующие значения денситометрической плотности для каждой из фаз для неизменной ПЖ: в нативную фазу для переходной и центральной зон составили 44 ± 10 HU, для периферической зоны - 26 ± 5 HU. При фазовом контрастировании обращали внимание на интенсивность и характер накопления контрастного вещества в зоне интереса, скорость его вымывания в зависимости от показателей в различные фазы сканирования. Таким образом, средние значения денситометрической плотности для переходной и периферической зон железы составили соответственно: в венозную фазу - 65 ± 11 HU и 60 ± 11 HU, в позднюю паренхиматозную - 74 ± 12 HU и 57 ± 7 HU. При доброкачественной гиперплазии простаты денситометрическая плотность переходной зоны с аденоматозными узлами составила в нативную фазу - 47 ± 11 HU, в венозную фазу - 82 ± 12 HU, в позднюю паренхиматозную фазу - 75 ± 12 HU. При раке простаты денситометрическая плотность периферической зоны составила в нативную фазу - 50 ± 10 HU, в венозную фазу - 81 ± 11 HU, в позднюю паренхиматозную фазу - 52 ± 8 HU.

Денситометрический показатель патологических образований ПЖ зависит от многих факторов, которые включают гистологическую структуру, степень васкуляризации, присутствие некроза, кровоизлияний, кальцификатов, дегенеративных изменений.

Большая часть образований ПЖ имеет денситометрический показатель выше паренхимы ПЖ, благодаря этому они отображаются на компьютерных томограммах. Однако если градиент плотности образований с окружающей паренхимой меньше 10 HU, то их визуализация становится проблематичной. Уменьшение градиента плотности может зависеть как от структуры самого образования, так и от снижения плотности паренхимы ПЖ.

Полученные значения денситометрической плотности анализировались с помощью градиента вымывания. В группе с неизменной ПЖ градиент составлял менее 15%, в группе с гиперплазией градиент составлял от 15 до 60%, в группе с раком простаты - более 60%.

Предлагаемый способ позволяет применять КТ с фазовым контрастированием и расчетом градиента вымывания для диагностики новообразований ПЖ, что особенно важно при невозможности использования МРТ.

Сущность изобретения поясняется следующими клиническими примерами.

Пример 1. Больной Х., возраст 79 лет, наблюдается у уролога около 5 лет с аденомой предстательной железы. Динамика ПСА: 2,86 нг/мл (17.01.2016 г.); 5,56 нг/мл (20.12.2017 г.); 5,43 нг/мл (16.04.2018 г.). Проведено КТ с фазовым контрастированием для исключения мочекаменной болезни, стриктур и деформации мочеточников и выяснения причин задержки мочевого выделения. На серии КТ-томограмм: предстательная железа

диффузно увеличена до 42x52x45 мм (примерным объемом, по формуле эллипса, до 51 мм³) за счет узлообразования в переходной зоне с формированием боковых и средней долек. В нативную фазу денситометрическая плотность переходной зоны составляла до 43 HU (фиг. 1), в венозную фазу - до 81 HU (фиг. 2), в позднюю паренхиматозную - до 63 HU (фиг. 3). Градиент вымывания составил 47%. Заключение: картина доброкачественной гиперплазии простаты, осложненная нарушением мочевого выделения. Результат пункционной биопсии: железисто-мышечная гиперплазия простаты.

Пример 2. Больной И, возраст: 81 год, наблюдается у уролога около 6 лет с аденомой предстательной железы. ПСА от 23.03.2018 г. 39 нг/мл. По данным УЗИ подозрение на рак простаты в периферической зоне слева. В связи с повышением уровня ПСА, с учетом клинической картины, невозможностью выполнения МРТ исследования ввиду наличия электрокардиостимулятора, была проведена КТ с фазовым контрастированием. На серии КТ-томограмм: предстательная железа асимметрично увеличена, размерами 41,5x58,2x51,2 мм (объемом, по формуле эллипса - $41,5 \times 58,2 \times 51,2 \times \pi / 6 = 64,7$ мм³), слева с локальной деформацией контура железы и небольшим втяжением капсулы на уровне верхушки и средней 1/3 железы. В нативную фазу денситометрическая плотность в периферической зоне справа и слева соответственно: до 40 и 50 HU (фиг. 4), в венозную фазу - до 52 и 81 HU (фиг. 5), в позднюю паренхиматозную - до 51 и 52 HU (фиг. 6). Градиент вымывания составил соответственно 8% и 93%. Заключение: гиперваскулярное образование простаты. Результат пункционной биопсии из периферической зоны слева: ацинарная аденокарцинома предстательной железы.

Предлагаемый способ диагностики позволяет четко дифференцировать один тип образования ПЖ от другого, дать оценку состояния ПЖ и прилегающих структур, прогнозировать динамику роста образования.

(57) Формула изобретения

Способ диагностики образований предстательной железы, включающий компьютерную томографию с фазовым контрастированием, отличающийся тем, что определяют денситометрическую плотность ткани предстательной железы (ПЖ) в нативную, венозную и позднюю паренхиматозную фазы усиления, рассчитывают градиент вымывания (grad) по формуле:

$$\text{grad} = (\text{HU1} - \text{HU2}) / (\text{HU1} - \text{HU0}) \times 100\%,$$

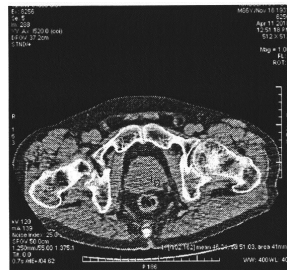
где HU1 - денситометрическая плотность ткани ПЖ в венозную фазу (на 40-й секунде от момента введения контрастного вещества);

HU2 - денситометрическая плотность ткани ПЖ в позднюю паренхиматозную фазу (на 10-й минуте от момента введения контрастного вещества);

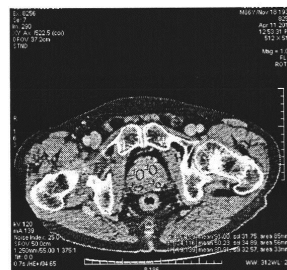
HU0 - денситометрическая плотность ткани ПЖ в нативную фазу (до введения контрастного вещества),

при значении grad более 60% диагностируют рак простаты, при значении grad от 15 до 60% диагностируют доброкачественную гиперплазию простаты.

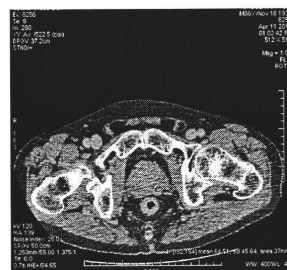




Фиг.4



Фиг.5



Фиг. 6