

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

# Сравнение мультипараметрического и бипараметрического протоколов магнитно-резонансной томографии для выявления рака предстательной железы рентгенологами с различным опытом

Ю.А. Васильев<sup>1</sup>, О.В. Омелянская<sup>1</sup>, А.В. Владимирский<sup>1</sup>, П.Б. Гележе<sup>1,2</sup>,  
Р.В. Решетников<sup>1</sup>, А.П. Гончар<sup>1</sup>, И.А. Блохин<sup>1</sup>, И.И. Абдуллин<sup>1</sup>, И.Н. Києва<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Акционерное общество «Европейский Медицинский Центр», Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Проведение магнитно-резонансной томографии позволяет выявить клинически значимый рак предстательной железы, диагностировать экстракапсулярную экстензию, стадировать онкологический процесс. Протокол сканирования, включающий только T2-взвешенные и диффузионно-взвешенные изображения, представляет собой жизнеспособную альтернативу мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при условии сохранения высокой диагностической точности теста. В недавних исследованиях диагностическая точность бипараметрической и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в выявлении рака предстательной железы продемонстрировала незначительные различия.

**Цель** — сравнение диагностической точности бипараметрической и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии для выявления клинически значимого рака предстательной железы по системе PI-RADS v2.1 с использованием мультифокальной биопсии под контролем магнитно-резонансной томографии в качестве золотого стандарта.

**Материалы и методы.** Данное исследование является ретроспективным. Мы изначально обработали записи историй болезни 126 пациентов. Критериями включения в исследование были наличие мультипараметрической магнитно-резонансной томографии по стандарту PI-RADS 2.1, клинической информации об уровнях свободного и связанного простатспецифического антигена крови, мультифокальной биопсии предстательной железы при соблюдении временного интервала между магнитно-резонансной томографией и биопсией не более 14 дней. Три исследователя (врачи-рентгенологи с опытом работы менее 2 лет, от 2 до 5 лет, более 5 лет соответственно) независимо друг от друга оценивали бипараметрическую магнитно-резонансную томографию предстательной железы на предмет наличия патологических очагов. Спустя 2 недели исследователи оценивали датасет мультипараметрической магнитно-резонансной томографии предстательной железы. Каждый выявленный очаг, начиная с категории PI-RADS 3, сопоставлялся с результатом мультифокальной фьюжн-биопсии. Результат биопсии представлялся в виде суммы значений по шкале Gleason, при этом к клинически значимым данным биопсии относилась сумма Gleason 7 и выше. Опухолевыми очагами по данным магнитно-резонансной томографии считались находки, соответствующие критериям PI-RADS 4 и 5.

**Результаты.** Наилучшие показатели чувствительности и специфичности выявления очагов на магнитно-резонансной томографии предстательной железы — 62,5 и 74,6% соответственно. Наивысшая достигнутая диагностическая точность составила 70,1%. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография обладает более высокими показателями специфичности выявления очагов предстательной железы при интерпретации рентгенологами с опытом работы менее 2 лет и более 5 лет.

**Заключение.** Как бипараметрическая, так и мультипараметрическая магнитно-резонансная томография предстательной железы продемонстрировала неоптимальные показатели диагностической точности. Имеется тенденция к улучшению чувствительности и специфичности метода с увеличением опыта работы рентгенолога. Бипараметрические протоколы сканирования предстательной железы имеют безусловное экономическое преимущество перед мультипараметрическими за счёт отсутствия расходов на контрастное вещество и расходные материалы и значительного снижения времени загрузки МР-сканера, однако их использование может привести к снижению диагностической точности метода.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография; МРТ; рак предстательной железы, PI-RADS.

## Как цитировать:

Васильев Ю.А., Омелянская О.В., Владимирский А.В., Гележе П.Б., Решетников Р.В., Гончар А.П., Блохин И.А., Абдуллин И.И., Києва И.Н. Сравнение мультипараметрического и бипараметрического протоколов магнитно-резонансной томографии для выявления рака предстательной железы рентгенологами с различным опытом // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 455–466. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

Рукопись получена: 15.04.2023

Рукопись одобрена: 15.06.2023

Опубликована online: 05.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

# Comparison of multiparametric and biparametric magnetic resonance imaging protocols for prostate cancer diagnosis by radiologists with different experience

Yuriy A. Vasilev<sup>1</sup>, Olga V. Omelyanskaya<sup>1</sup>, Anton V. Vladzimirskyy<sup>1</sup>, Pavel B. Gelezhe<sup>1,2</sup>, Roman V. Reshetnikov<sup>1</sup>, Anna P. Gonchar<sup>1</sup>, Ivan A. Blokhin<sup>1</sup>, Iskander I. Abdullin<sup>1</sup>, Irina N. Kieva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> Joint stock company "European Medical Center", Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup> Speransky Children's Hospital, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Magnetic resonance imaging can detect clinically significant prostate cancer and diagnose extracapsular extension and cancer stage. A scanning protocol that includes only T2-weighted and diffusion-weighted images represents a viable alternative to multiparametric magnetic resonance imaging provided that the high diagnostic accuracy of the test is maintained. In recent studies, biparametric and multiparametric magnetic resonance imaging demonstrated slight differences in the diagnostic accuracy in detecting prostate cancer.

**AIM:** To compare the diagnostic accuracy of biparametric and multiparametric magnetic resonance imaging for the detection of clinically significant prostate cancer using PI-RADS v2.1 with magnetic resonance imaging-guided multifocal biopsy as the gold standard.

**MATERIALS AND METHODS:** This retrospective study initially processed the medical records of 126 patients. The inclusion criteria were as follows: presence of PI-RADS 2.1 multiparametric magnetic resonance imaging, clinical information on free and bound prostate-specific antigen blood levels, a multifocal prostate biopsy performed, and a time interval between magnetic resonance imaging and biopsy of no more than 14 days. Three investigators (radiologists with <2, 2–5, and >5 years of experience) independently evaluated biparametric magnetic resonance imaging of the prostate for the presence of pathological foci. After 2 weeks, the researchers evaluated the multiparametric magnetic resonance imaging dataset of the prostate. Each lesion detected, starting from PI-RADS category 3, was compared with the result of a multifocal fusion biopsy. The biopsy result was presented as a sum of Gleason scores, and a Gleason score of  $\geq 7$  was considered clinically relevant. According to magnetic resonance imaging data, findings meeting PI-RADS criteria 4 and 5 were considered tumor foci.

**RESULTS:** The best values of sensitivity and specificity of foci detection on magnetic resonance imaging of the prostate gland were 62.5% and 74.6%, respectively. The highest diagnostic accuracy achieved was 70.1%. Magnetic resonance imaging had higher specificity rates for detecting prostatic foci when interpreted by radiologists with 2 years and >5 years of experience.

**CONCLUSION:** Both biparametric and multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate demonstrated suboptimal diagnostic accuracy. The sensitivity and specificity of the method tended to improve with increasing experience of the radiologist. Biparametric protocols of prostate scanning have a definite economic advantage over multiparametric protocols because of the absence of contrast agents and consumables and a significant decrease in magnetic resonance scanner loading time; however, their use can lead to a decrease in the diagnostic accuracy of the method.

**Keywords:** magnetic resonance imaging; MRI; prostate cancer; PI-RADS.

## To cite this article:

Vasilev YuA, Omelyanskaya OV, Vladzimirskyy AV, Gelezhe PB, Reshetnikov RV, Gonchar AP, Blokhin IA, Abdullin II, Kieva IN. Comparison of multiparametric and biparametric magnetic resonance imaging protocols for prostate cancer diagnosis by radiologists with different experience. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):455–466. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

Received: 15.04.2023

Accepted: 15.06.2023

Published online: 05.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

# 比较具有不同经验的放射科医生检测前列腺癌的多参数和双参数磁共振成像协议

Yuriy A. Vasilev<sup>1</sup>, Olga V. Omelyanskaya<sup>1</sup>, Anton V. Vladzimirskyy<sup>1</sup>, Pavel B. Gelezhe<sup>1,2</sup>, Roman V. Reshetnikov<sup>1</sup>, Anna P. Gonchar<sup>1</sup>, Ivan A. Blokhin<sup>1</sup>, Iskander I. Abdullin<sup>1</sup>, Irina N. Kieva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> Joint stock company "European Medical Center", Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup> Speransky Children's Hospital, Moscow, Russian Federation

## 简评

**论证。**磁共振成像（MRI）允许发现有临床意义的前列腺癌、诊断囊外扩展并对癌症发展进行分期。如果扫描协议仅包括T2加权和弥散加权图像，只要检查的诊断准确度保持较高水平，其就能很好地替代多参数磁共振成像。在最近的研究中，双参数（bpMRI）和多参数（mpMRI）磁共振成像在检测前列腺癌方面的诊断准确度差别不大。

**该研究的目的是**比较bpMRI和mpMRI在检测有临床意义的前列腺癌方面的诊断准确度。比较是根据PI-RADS v2.1系统进行的，以MRI引导下的多点活检为金标准。

**材料和方法。**本研究是一项回顾性研究。我们初步处理了126名患者的病史。纳入标准为：（1）符合PI-RADS 2.1标准的mpMRI；（2）血液中游离和结合前列腺特异性抗原水平的临床信息；（3）前列腺多点活检。磁共振成像与活检之间的时间间隔不超过14天。

研究由三名放射科医生进行。医生的工作经验分别为2年以下、2至5年和5年以上。这些医生（研究人员）独立评估前列腺bpMRI 是否存在病灶。2周后，研究人员（这些医生）对前列腺mpMRI 数据集进行了评估。从PI-RADS 3类别开始，将发现的每个病灶与多点融合活检结果进行了比较。活检结果显示为Gleason评分值的总和。Gleason评分7分或更高被认为是具有临床意义的活检结果。磁共振成像显示的肿瘤灶被认为是符合PI-RADS标准4和5的结果。

**结果。**前列腺磁共振成像检测病灶的最佳灵敏度和特异度分别为62.5%和74.6%。诊断准确率最高达到70.1%。由工作经验少于2年和多于5年的放射科医生进行mpMRI解读时，前列腺病灶检测的特异度更高。

**结论。**前列腺的bpMRI和mpMRI都显示出不理想的诊断准确度。随着放射科医生经验的增加，该方法的灵敏度和特异度有提高的趋势。与多参数协议相比，双参数前列腺扫描协议具有明显的经济优势。这种优势是不需要造影剂和消耗品的费用，并大大减少磁共振扫描仪的装载时间。不过，使用这种方法可能会降低诊断准确度。

**关键词：**磁共振成像；MRI；前列腺癌；PI-RADS。

## 引用本文：

Vasilev YuA, Omelyanskaya OV, Vladzimirskyy AV, Gelezhe PB, Reshetnikov RV, Gonchar AP, Blokhin IA, Abdullin II, Kieva IN. 比较具有不同经验的放射科医生检测前列腺癌的多参数和双参数磁共振成像协议. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):455-466. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD322816>

收到: 15.04.2023

接受: 15.06.2023

发布日期: 05.09.2023

## Список сокращений

ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения  
 ДКУ — динамическое контрастное усиление  
 МРТ — магнитно-резонансная томография  
 бпМРТ — бипараметрическая магнитно-резонансная томография  
 мпМРТ — мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

T2-ВИ — T2-взвешенные изображения  
 ТрУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование  
 SS-EPI (single short echo planar pulse) — одиночный короткий эхо-планарный импульс  
 TSE (turbo-spin-echo) — турбо-спиновое эхо

## ОБОСНОВАНИЕ

При клиническом ведении пациентов с повышенным уровнем простатспецифического антигена важную роль играет мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ), включающая T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) и динамическое контрастное усиление (ДКУ).

Проведение МРТ позволяет выявить клинически значимый рак предстательной железы, диагностировать экстракапсулярную экстензию, стадировать онкологический процесс. Для стандартизации сбора данных МРТ, интерпретации изображений Американским колледжем радиологии (American College of Radiology, ACR), Европейским урологическим обществом (European Symposium on Urogenital Radiology, ESUR) в 2019 году была выпущена система оценки данных и формирования заключения (Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS) в виде версии 2.1 (v2.1) [1].

С 2020 года европейские и американские руководства по урологии рекомендуют проводить мультипараметрическую МР-визуализацию (мпМРТ) у не подвергавшихся биопсии мужчин с подозрением на рак предстательной железы [2, 3]. Согласно данным клинического исследования O. Rouvière и соавт. [3], выполнение мпМРТ при повышении концентрации простатспецифического антигена позволяет избежать ненужной биопсии у 27% мужчин. Поскольку большинство мужчин подвергаются исследованию уровня простатспецифического антигена в течение всей жизни, применение этих рекомендаций приводит к значительному увеличению спроса на МРТ предстательной железы.

ДКУ играет относительно небольшую роль в определении категории оценки по PI-RADS, поскольку используется только для дифференциальной диагностики очагов категорий 3 и 4 по PI-RADS, локализованных в периферической зоне. Кроме того, применение ДКУ создаёт риск развития системного нефрогенного фиброза у пациентов, страдающих почечной недостаточностью. В связи с этим растёт интерес к проведению сокращённых протоколов МРТ простаты без использования ДКУ, или бипараметрической МРТ (бпМРТ) [4–6].

Протокол сканирования, включающий только T2-ВИ и ДВИ, представляет собой жизнеспособную альтернативу

мпМРТ при условии сохранения высокой диагностической точности теста [7]. В недавних исследованиях диагностическая точность бпМРТ и мпМРТ в выявлении рака предстательной железы продемонстрировала незначительные различия [6]. Успешные попытки создать протокол бпМРТ показали сопоставимые с мпМРТ показатели неоднородности яркости, разрешающей способности и нелинейности [8].

В ответ на растущий интерес к проведению бпМРТ руководящий комитет PI-RADS выпустил консенсусное заявление, в котором призвал «получить более качественные данные, прежде чем давать научно обоснованные рекомендации относительно бпМРТ в качестве начального диагностического теста» [9].

**Цель исследования** — сравнение диагностической точности бпМРТ и мпМРТ для выявления клинически значимого рака предстательной железы по системе PI-RADS v2.1 с использованием таргетной фьюжн-биопсии в качестве золотого стандарта.

**Задачи исследования** — выявление чувствительности и специфичности мпМРТ и бпМРТ в отношении диагностики клинически значимого (PI-RADS 4 и выше) рака предстательной железы; сравнение чувствительности и специфичности мпМРТ и бпМРТ при анализе рентгенологами с разным опытом; оценка согласованности врачей с разным опытом в анализе мпМРТ и бпМРТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Данное исследование является наблюдательным односторонним ретроспективным выборочным.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** наличие мпМРТ по стандарту PI-RADS 2.1; клиническая информация об уровнях свободного и связанного простатспецифического антигена крови; проведённая таргетная МРТ/ТрУЗИ фьюжн-биопсия при соблюдении временного интервала между МРТ и биопсией не более 14 дней.

**Критерии не включения:** технические артефакты или несоответствие МРТ предстательной железы стандарту PI-RADS 2.1; отсутствие одного или нескольких

клинических маркёров; увеличенный временной интервал между проведением мпМРТ и биопсией.

**Критерии исключения:** выраженные артефакты мпМРТ, не позволяющие адекватно оценить исследование, а также неинформативные результаты биопсии.

Согласно приведённым критериям, рентгенологи с опытом менее 2 лет и более 5 лет исключили из выборки 19 пациентов, рентгенолог с опытом от 2 до 5 лет — 23 пациента.

### Условия проведения

Набор пациентов, которым выполнялась МРТ предстательной железы и мультифокальная фьюжн-биопсия, осуществлялся на базе частного медицинского учреждения АО «Европейский Медицинский Центр».

### Продолжительность исследования

Для проведения исследования отобраны записи электронных историй болезни за период с 01.01.2022 по 01.06.2022.

### Описание медицинского вмешательства

Обработаны записи историй болезни 126 пациентов. мпМРТ предстательной железы выполнялась на томографе Siemens Aera 1,5 T 4G (Германия) с использованием катушки для тела. Протокол сканирования включал в себя следующий набор импульсных последовательностей (табл. 1). После выгрузки и анонимизации из мпМРТ элиминировались серии изображений с ДКУ, после чего формировался датасет исследований бпМРТ. Три исследователя (врачи-рентгенологи с опытом работы менее 2 лет, от 2 до 5 лет, более 5 лет) независимо друг от друга оценивали бпМРТ предстательной железы на предмет наличия патологических очагов. Выявленному очагу присваивалась категория от 1 до 5 (по данным ДВИ — для очагов периферической зоны, по данным T2-ВИ — для очагов переходной зоны в соответствии с PI-RADS v2.1), определялась общая категория PI-RADS для всей железы.

Референсный метод — гистопатологическое исследование предстательной железы на основе таргетной МРТ/ТрУЗИ фьюжн-биопсии.

Спустя 2 недели исследователи оценивали датасет мпМРТ предстательной железы, включающий в числе прочих серии с динамическим контрастным усилением. Исследователи не имели доступа к результатам биопсии во время интерпретации МРТ. Согласно PI-RADS 2.1 [1], информация о раннем контрастном усилении позволяет достоверно дифференцировать очаги категорий PI-RADS 3 и 4, локализованные в периферической зоне.

### Основной исход исследования

Соответствие выявленного очага предстательной железы по данным бпМРТ или мпМРТ результатам гистопатологического исследования.

### Методы регистрации исходов

Информация о выявленных очагах вносилась в таблицу с указанием локализации с учётом сегментации по PI-RADS 2.1. Центральная зона и фибромускулярная строма не включались в оценку.

Каждый выявленный очаг, начиная с категории PI-RADS 3, сопоставлялся с результатом таргетной МРТ/ТрУЗИ фьюжн-биопсии. При фьюжн-биопсии врач получает изображение предстательной железы с помощью ультразвука; при этом осуществляется наложение ультразвука на заранее сохраненную МРТ предстательной железы (как правило, T2-ВИ в аксиальной плоскости). В результате слияния создаётся трёхмерная реконструкция простаты, и на реконструированной модели происходит прицеливание и отслеживание мест биопсии.

Результат биопсии представлялся в виде суммы значений по шкале Gleason [10], при этом к клинически значимым данным биопсии относилась сумма Gleason 7 и выше. Опухолевыми очагами по данным МРТ считались находки, соответствующие критериям PI-RADS 4 и 5.

Таблица 1. Протокол мультипараметрической магнитно-резонансной томографии предстательной железы

Импульсная последовательность	Ориентация срезов	TE/TR, мсек	FOV, мм	Размер пикселя, мм	Толщина среза / перекрытие, мм	Ориентировочное время сканирования, мин
T2-ВИ TSE	Сагиттальная	120/3800	250×250	1×1	3/0,3	2:26
T2-ВИ TSE	Аксиальная	110/3938	180×180	0,45×0,6	2,5/0	3:33
ДВИ SS-EPI	Аксиальная	87/2425	160×160	1,25×1,32	3/0,3	6:50
T2-ВИ TSE	Корональная	110/2500	160×160	0,38×0,42	2,5/0	4:50
T1-ВИ с ДКУ, временное разрешение 15 сек	Аксиальная	2,3/4,6	250×250	0,9×1	3/0	5:46
T1-ВИ после КУ	Аксиальная	1,3/2,3	400×350	1,6×1,7	4/0	0:21

*Примечание.* ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения; ДКУ — динамическое контрастное усиление; КУ — контрастное усиление; T2-ВИ — T2-взвешенные изображения; SS-EPI — одиночный короткий эхо-планарный импульс; TSE (turbo-spin-echo) — турбо-спиновое эхо.



## Этическая экспертиза

На проведение исследования получено согласие локального этического комитета АО «Европейский Медицинский Центр» (протокол заседания № 1 от 24.04.2023).

## Статистический анализ

Отдельно для каждого обработанного экспертами датасета рассчитывались показатели диагностической эффективности, включая индекс Юдена (Youden). Согласованность результатов между экспертами оценивалась в виде процентов и каппы Флейсса (Fleiss's kappa).

Расчёты проводились с помощью среды R 4.1.3<sup>1</sup> с использованием пакетов `irr`<sup>2</sup> и `dplyr`<sup>3</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Общее число проанализированных наборов данных пациентов для рентгенологов с опытом менее 2 лет и более 5 лет составило 107, для рентгенолога с опытом работы от 2 до 5 лет — 103.

### Основные результаты исследования

Наилучшими показателями чувствительности и специфичности бпМРТ для выявления патологических очагов

предстательной железы были 70,0 и 67,2% соответственно. Наилучшие значения чувствительности и специфичности мпМРТ для выявления патологических очагов предстательной железы составили 62,5 и 74,6% соответственно.

Нежелательных явлений не отмечено.

Количество выявленных опухолевых очагов предстательной железы рентгенологами с различным опытом работы представлено в табл. 2. Данные по диагностической точности экспертов в оценке бпМРТ приведены в табл. 3, в оценке мпМРТ — в табл. 4. Согласованность результатов между экспертами представлена в табл. 5 (в долях единицы) и 6 (каппа Флейсса).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

К первоочередному выводу нашей работы можно отнести невысокие показатели диагностической эффективности МРТ предстательной железы. Так, значения чувствительности и специфичности выявления очагов не превышали 62,5 и 74,6% соответственно с максимальной диагностической точностью 70,1%. Полученные показатели не позволяют рассматривать МРТ как метод ранней диагностики, исходя, в первую очередь, из неоптимально низких значений чувствительности (рис. 1).

**Таблица 2.** Абсолютное и относительное количество очагов предстательной железы, выявленное рентгенологами с различным опытом работы, *n* (%)

Опыт работы, лет	Протокол	Истинно положительный	Истинно отрицательный	Ложноположительный	Ложноотрицательный
<2	бпМРТ	19 (17,8)	47 (43,9)	20 (18,7)	21 (19,6)
	мпМРТ	19 (17,8)	52 (48,6)	15 (14,0)	21 (19,6)
От 2 до 5	бпМРТ	31 (29,8)	23 (22,1)	42 (40,4)	8 (7,7)
	мпМРТ	32 (30,8)	19 (18,3)	46 (44,2)	7 (6,7)
>5	бпМРТ	28 (26,2)	45 (42,1)	22 (20,6)	12 (11,2)
	мпМРТ	25 (23,4)	50 (46,7)	17 (15,9)	15 (14,0)

*Примечание.* бпМРТ/мпМРТ — бипараметрическая/мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

**Таблица 3.** Сравнение диагностических критериев выявления патологических очагов предстательной железы по PI-RADS 2.1 при помощи бипараметрической магнитно-резонансной томографии рентгенологами с различным опытом

Опыт работы, лет	Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическое значение		Индекс Юдена
				Положительное	Негативное	
<2	47,5 (31,5–63,9)	70,2 (57,7–80,7)	61,7 (51,8–70,9)	48,7 (36,8–60,8)	69,1 (61,6–75,8)	0,177
От 2 до 5	79,5 (63,5–90,7)	35,4 (23,9–48,2)	51,9 (41,9–61,8)	42,5 (36,7–48,4)	74,2 (58,8–85,3)	0,149
>5	70,0 (53,5–83,4)	67,2 (54,6–78,2)	68,2 (58,5–76,9)	56,0 (46,1–65,5)	79,0 (69,4–86,1)	0,372

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала.

<sup>1</sup> The R Project for Statistical Computing. Режим доступа: <https://www.r-project.org/>.

<sup>2</sup> irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement. Режим доступа: <https://cran.r-project.org/web/packages/irr/index.html>.

<sup>3</sup> dplyr: A grammar of data manipulation. Режим доступа: <https://github.com/tidyverse/dplyr>.

**Таблица 4.** Сравнение диагностических критериев выявления патологических очагов предстательной железы по PI-RADS 2.1 при помощи мультипараметрической магнитно-резонансной томографии рентгенологами с различным опытом

Опыт работы, лет	Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическое значение		Индекс Юдена
				Положительное	Негативное	
<2	47,5 (31,5–63,9)	77,6 (65,8–86,9)	66,4 (56,6–75,2)	37,4 (28,2–47,3)	55,9 (42,2–68,8)	0,251
От 2 до 5	82,1 (66,5–92,5)	28,2 (18,6–41,8)	49,0 (39,1–59,0)	41,0 (35,9–46,3)	73,1 (55,7–85,4)	0,113
>5	62,5 (45,8–77,3)	74,6 (62,5–84,5)	70,1 (60,5–78,6)	59,5 (47,8–70,3)	76,9 (68,6–83,6)	0,371

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала.

**Таблица 5.** Согласованность результатов между экспертами (в долях единицы)

Протокол	бпМРТ, <2 лет	мпМРТ, <2 лет	бпМРТ, >5 лет	мпМРТ, >5 лет	бпМРТ, 2–5 лет	мпМРТ, 2–5 лет
Опыт работы						
бпМРТ, <2 лет	1	0,798	0,558	0,673	0,413	0,356
мпМРТ, <2 лет		1	0,654	0,817	0,356	0,298
бпМРТ, >5 лет			1	0,808	0,442	0,452
мпМРТ, >5 лет				1	0,413	0,357
бпМРТ, 2–5 лет					1	0,904
мпМРТ, 2–5 лет						1

*Примечание.* бпМРТ/мпМРТ — бипараметрическая/мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

**Таблица 6.** Согласованность результатов между экспертами (каппа Флейсса)

Протокол	бпМРТ, <2 лет	мпМРТ, <2 лет	бпМРТ, >5 лет	мпМРТ, >5 лет	бпМРТ, 2–5 лет	мпМРТ, 2–5 лет
Опыт работы						
бпМРТ, <2 лет	1	0,669	0,318	0,482	0,195	0,136
мпМРТ, <2 лет		1	0,446	0,693	0,129	0,087
бпМРТ, >5 лет			1	0,699	0,206	0,229
мпМРТ, >5 лет				1	0,194	0,165
бпМРТ, 2–5 лет					1	0,846
мпМРТ, 2–5 лет						1

*Примечание.* бпМРТ/мпМРТ — бипараметрическая/мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

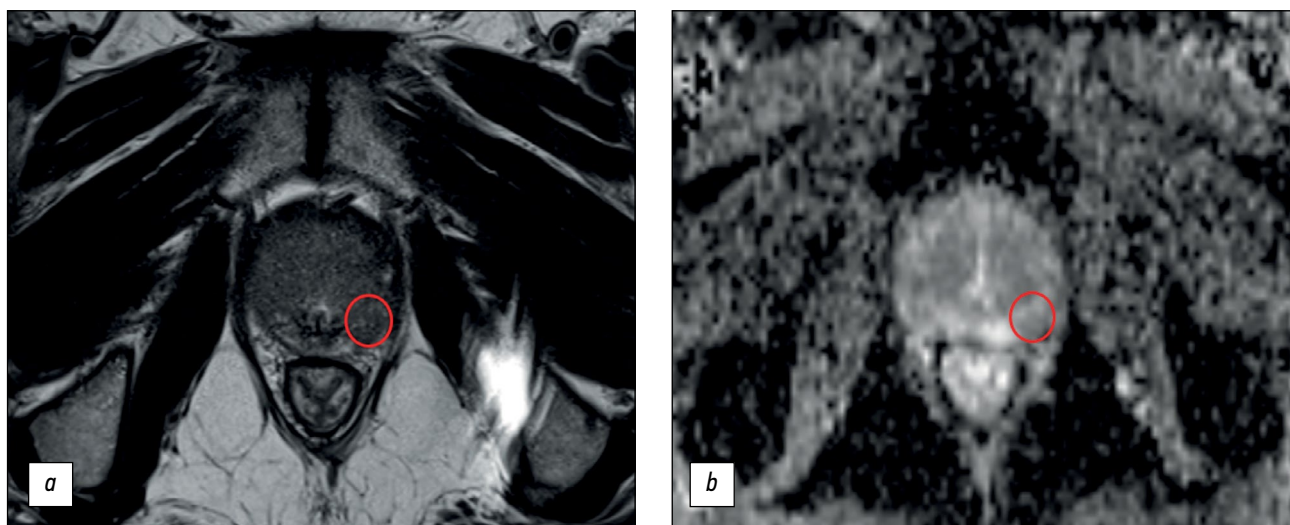
Второй вывод, который можно сделать из нашего исследования, свидетельствует, что выполнение мпМРТ ведёт к повышению диагностической эффективности метода за счёт роста показателей специфичности при интерпретации рентгенологами с опытом работы менее 2 лет (77,6 и 70,2% при бпМРТ) и более 5 лет (74,6 и 67,2% при бпМРТ).

### Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты крайне близки к опубликованным в мировой научной литературе. Так, в работе J. Wallström и соавт. [6] применение мпМРТ позволило выявить один дополнительный случай опухоли (84 случая против 83). В ретроспективном исследовании под руководством С.К. Kuhl и соавт. [7] выполнение мпМРТ

привело к обнаружению дополнительных 10 из 329 опухолей. В проспективном исследовании J.P. Zawaideh и соавт. [11] бпМРТ выявила 116 случаев рака, а мпМРТ — 117. Не остались в стороне и метаанализы: так, в работах под руководством Z. Kang [12] и X.K. Niu [13] сообщалось о схожей диагностической точности бпМРТ и мпМРТ в отношении выявления рака предстательной железы.

Наши данные противоречат результатам классического исследования PROMIS [14], согласно которому МРТ имела высокую чувствительность (93%), но, напротив, низкую специфичность (41%). Однако в указанной работе в качестве положительного результата МРТ учитывались, в том числе, и очаги PI-RADS 3. Отличались и гистологические критерии клинически значимого рака предстательной железы: не были включены очаги с оценкой

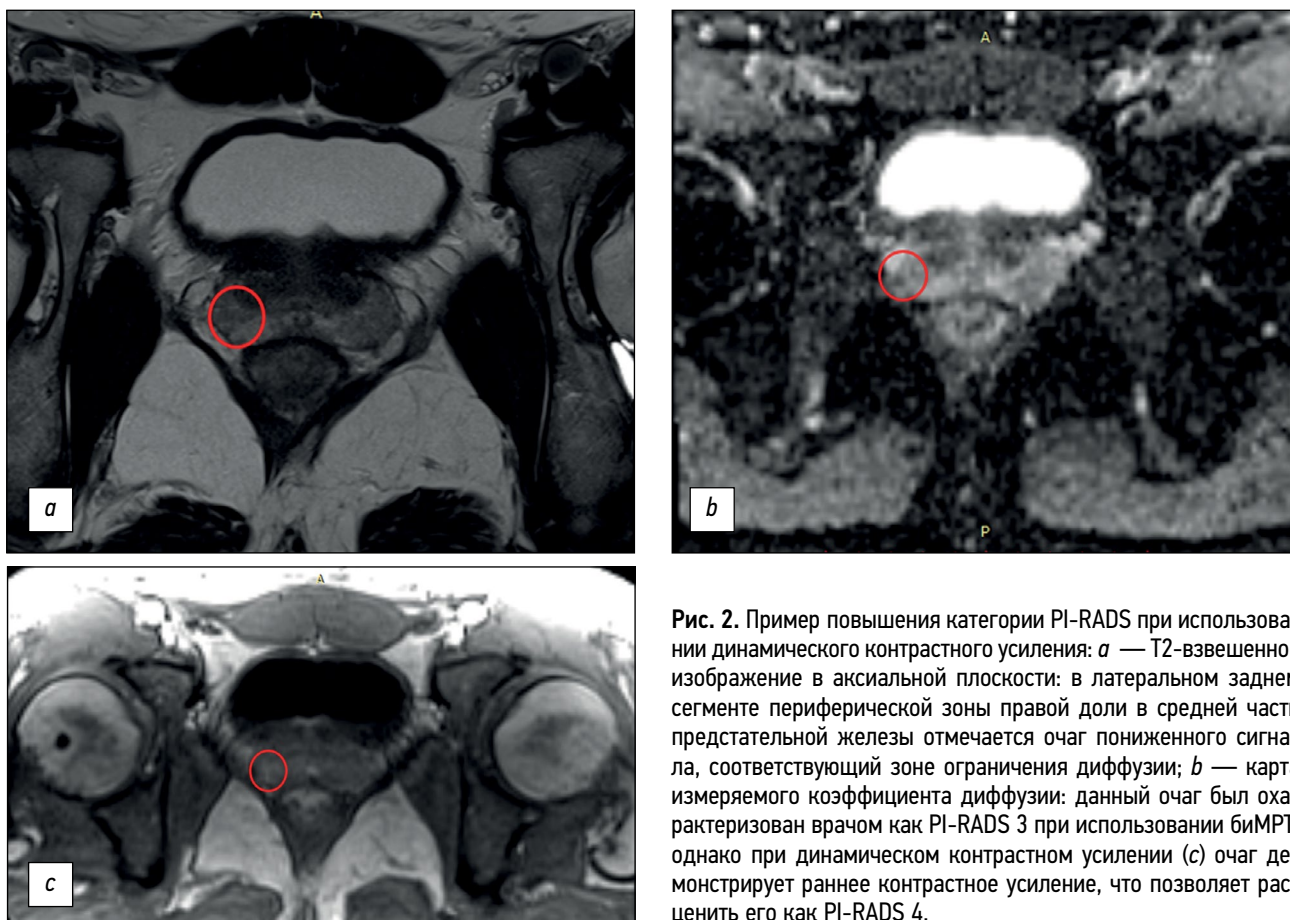


**Рис. 1.** Пример ложноположительного результата бипараметрической магнитно-резонансной томографии: *a* — T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости: в латеральном заднем сегменте периферической зоны левой доли в средней части предстательной железы отмечается очаг пониженного сигнала, соответствующий зоне ограничения диффузии; *b* — карта измеряемого коэффициента диффузии. Данный очаг был охарактеризован врачом как PI-RADS5. По данным мультифокальной биопсии — ткань предстательной железы без признаков опухолевого роста.

3+4 по шкале Gleason. Одной из причин неоптимальных показателей диагностической точности МРТ могло стать ненормальное распределение случаев нормы и патологии в нашей выборке.

Ключевым отличием мпМРТ является присутствие в протоколе сканирования ДКУ. В нашей работе показано,

что за счёт применения ДКУ отмечается повышение специфичности выявления очагов предстательной железы у врачей с опытом менее 2 лет и более 5 лет (см. табл. 2 и 3; рис. 2); у врача-рентгенолога с опытом работы от 2 до 5 лет отмечалось парадоксальное снижение специфичности при оценке датасета мпМРТ.



**Рис. 2.** Пример повышения категории PI-RADS при использовании динамического контрастного усиления: *a* — T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости: в латеральном заднем сегменте периферической зоны правой доли в средней части предстательной железы отмечается очаг пониженного сигнала, соответствующий зоне ограничения диффузии; *b* — карта измеряемого коэффициента диффузии: данный очаг был охарактеризован врачом как PI-RADS 3 при использовании биМРТ, однако при динамическом контрастном усилении (*c*) очаг демонстрирует раннее контрастное усиление, что позволяет расценить его как PI-RADS 4.



К недостаткам применения ДКУ в мпМРТ предстательной железы традиционно относят увеличение времени сбора данных, которое включает не только процесс введения контрастного вещества, но и подготовку к нему, включая катетеризацию пациента. Немаловажным моментом является увеличение времени анализа исследований с ДКУ, а также повышенные требования к программному обеспечению. Однако следует отметить некоторое увеличение диагностической точности с применением ДКУ (66,4 против 61,7% у рентгенолога с опытом работы менее 2 лет и 70,1 против 68,2% у рентгенолога с опытом работы более 5 лет).

Ещё одним аргументом в пользу бпМРТ являются опасения по поводу долгосрочной безопасности контрастных средств на основе гадолиния. Так, показано, что небольшое количество гадолиния может сохраняться в мозге и других тканях. Несмотря на то, что не было доказано никаких негативных последствий использования современных макроциклических контрастных средств в клинической практике у пациентов с нормальной функцией почек, с точки зрения безопасности можно утверждать, что контрастные средства для МРТ должны использоваться только в случаях, когда они добавляют значительную диагностическую ценность [15], что и было показано в нашем исследовании.

Как уже отмечалось, целью ДКУ в мпМРТ является дифференциальная диагностика очагов PI-RADS 3 и 4, локализованных в периферической зоне предстательной железы. В соответствии с критериями Epstein, клинически незначимый рак имеет сумму баллов по Глиссону  $\leq 6$ , ограничен органом (стадия по TNM  $<T3$ ), имеет объём  $<0,5 \text{ см}^3$ , что должно быть определено на анатомическом препарате [16]. Это же определение используется в PI-RADS v2.1 [1]. Смысл выявления клинически незначимых опухолей заключается в возможности их активного наблюдения.

В нашей работе, в отличие от упомянутых выше исследований [6, 7], отмечалось уменьшение числа ложноположительных случаев выявления опухолей предстательной железы с применением ДКУ. Как следствие, это приводило к увеличению положительного прогностического значения теста. Схожие результаты были получены в работе J.P. Zawaideh и соавт. [11].

Выполнение ДКУ не изменит подхода к планированию биопсии предстательной железы при условии выявления очага PI-RADS 3 или выше. Следует принимать этот факт во внимание с учётом того, что трансректальная биопсия является инвазивной процедурой, сопряжённой с риском инфекционных осложнений и требующей госпитализации [17].

## Ограничения исследования

Тем не менее следует понимать, что наше исследование имеет серьёзные ограничения. В первую очередь, ретроспективный дизайн исследования предполагал отбор пациентов исключительно с выполненной

мультифокальной биопсией. Следовательно, распределение нормы и патологии в нашей выборке не соответствовало нормальному. Во-вторых, последовательный просмотр датасетов бпМРТ и мпМРТ рентгенологами, несмотря на двухнедельный washout-период (период вымывания), не позволял исключить предвзятость. В-третьих, небольшое количество рентгенологов, принимавших участие в исследовании, не позволяет сделать однозначный вывод о согласованности их оценок.

Нельзя не обратить внимания на умеренные значения согласованности между экспертами с небольшим (менее 2 лет) и значительным (более 5 лет) опытом работы, при этом отмечается рост согласованности с использованием мпМРТ. Данные литературы в отношении этого вопроса разнятся: так, в работе E.D. Campi и соавт. [18] не выявлено значимого влияния опыта рентгенолога на диагностическое качество обоих протоколов, однако в статье M. Gatti и соавт. [19] показано, что рентгенологи с небольшим опытом оценивают бпМРТ с меньшей точностью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ предстательной железы показала неоптимальные показатели диагностической эффективности независимо от применяемого протокола сканирования. Несмотря на то, что бипараметрические протоколы сканирования предстательной железы имеют безусловное экономическое преимущество перед мультипараметрическими за счёт отсутствия расходов на контрастное вещество и расходные материалы и значительного снижения времени загрузки МР-сканера, их использование может привести к снижению диагностической точности метода.

Выявленная тенденция к улучшению чувствительности и специфичности метода с увеличением опыта рентгенолога свидетельствует о важности обучения правилам интерпретации МРТ предстательной железы согласно PI-RADS.

Для подтверждения роли бпМРТ в ранней диагностике рака предстательной железы требуется проведение проспективного исследования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках научно-исследовательской работы «Научное обоснование методов лучевой диагностики опухолевых заболеваний с использованием радиомического анализа», (№ ЕГИСУ: № 123031500005-2) в соответствии с Приказом от 21.12.2022 г. № 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Ю.А. Васильев, О.В. Омелянская, А.В. Владзимирский — концепция исследования; П.Б. Гележе, Р.В. Решетников — анализ данных, написание текста статьи; А.П. Гончар, И.А. Блохин, И.И. Абдуллин, И.Н. Киева — анализ данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This article was prepared by a group of authors as a part of the research and development effort titled "Scientific evidence

for using radiomics-guided medical imaging to diagnose cancer", No. 123031400009-1", (USIS No. 123031500005-2) in accordance with the Order No. 1196 dated December 21, 2022 "On approval of state assignments funded by means of allocations from the budget of the city of Moscow to the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Health Care Department, for 2023 and the planned period of 2024 and 2025" issued by the Moscow Health Care Department.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Yu.A. Vasilev, O.V. Omelyanskaya, A.V. Vladzymyrskyy — research concept; P.B. Gelezhe, R.V. Reshetnikov — data analysis, text writing; A.P. Gonchar, I.A. Blokhin, I.I. Abdullin, I.N. Kieva — data analysis.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Turkbey B., Rosenkrantz A.B., Haider M.A., et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 Update of prostate imaging reporting and data system version 2 // *Eur Urol*. 2019. Vol. 76, N 3. P. 340–351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033
2. Bjurlin M.A., Carroll P.R., Eggener S., et al. Update of the standard operating procedure on the use of multiparametric magnetic resonance imaging for the diagnosis, staging and management of prostate cancer // *J Urol*. 2020. Vol. 203, N 4. P. 706–712. doi: 10.1097/JU.0000000000000617
3. Rouvière O., Puech P., Renard-Penna R., et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): A prospective, multicentre, paired diagnostic study // *Lancet Oncology*. 2019. Vol. 20, N 1. P. 100–109. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2
4. Boesen L., Thomsen F.B., Nørgaard N., et al. A predictive model based on biparametric magnetic resonance imaging and clinical parameters for improved risk assessment and selection of biopsy-naïve men for prostate biopsies // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019. Vol. 22, N 4. P. 609–616. doi: 10.1038/s41391-019-0149-y
5. Tamada T., Kido A., Yamamoto A., et al. Comparison of biparametric and multiparametric MRI for clinically significant prostate cancer detection with PI-RADS Version 2.1 // *J Magnetic Resonance Imaging*. 2021. Vol. 53, N 1. P. 283–291. doi: 10.1002/jmri.27283
6. Wallström J., Geterud K., Kohestani K., et al. Bi- or multiparametric MRI in a sequential screening program for prostate cancer with PSA followed by MRI? Results from the Göteborg prostate cancer screening 2 trial // *Eur Radiol*. 2021. Vol. 31, N 11. P. 8692–8702. doi: 10.1007/s00330-021-07907-9
7. Kuhl C.K., Bruhn R., Krämer N., et al. Abbreviated biparametric prostate MR imaging in men with elevated prostate-specific antigen // *Radiology*. 2017. Vol. 285, N 2. P. 493–505. doi: 10.1148/radiol.2017170129
8. Абуладзе Л.Р., Семенов Д.С., Панина О.Ю., Васильев Ю.А. Оптимизированный протокол бипараметрической магнитно-резонансной томографии для диагностики рака предстательной железы // *Digital Diagnostics*. 2022. Т. 3, № 3. С. 166–177. doi: 10.17816/DD108484
9. Schoots I.G., Barentsz J.O., Bittencourt L.K., et al. PI-RADS committee position on MRI without contrast medium in biopsy-naïve men with suspected prostate cancer: Narrative review // *Am J Roentgenol*. 2021. Vol. 216, N 1. P. 3–19. doi: 10.2214/AJR.20.24268
10. Gleason D.F. Classification of prostatic carcinomas // *Cancer Chemother Rep*. 1966. Vol. 50, N 3. P. 125–128.
11. Zawaideh J.P., Sala E., Shaida N., et al. Diagnostic accuracy of biparametric versus multiparametric prostate MRI: Assessment of contrast benefit in clinical practice // *Eur Radiol*. 2020. Vol. 30, N 7. P. 4039–4049. doi: 10.1007/s00330-020-06782-0
12. Kang Z., Min X., Weinreb J., et al. Abbreviated biparametric versus standard multiparametric MRI for diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis // *Am J Roentgenol*. 2019. Vol. 212, N 2. P. 357–365. doi: 10.2214/AJR.18.20103
13. Niu X.K., Chen X.H., Chen Z.F., et al. Diagnostic performance of biparametric MRI for detection of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis // *Am J Roentgenol*. 2018. Vol. 211, N 2. P. 369–378. doi: 10.2214/AJR.17.18946
14. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C., et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study // *Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10071. P. 815–822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
15. McDonald R.J., Levine D., Weinreb J., et al. Gadolinium retention: A research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA workshop on gadolinium chelates // *Radiology*. 2018. Vol. 289, N 2. P. 517–534. doi: 10.1148/radiol.2018181151

16. Ploussard G., Epstein J.I., Montironi R., et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer // *Eur Urol*. 2011. Vol. 60, N 2. P. 291–303. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.006
17. Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H.U., et al. Systematic review of complications of prostate biopsy // *Eur Urol*. 2013. Vol. 64, N 6. P. 876–892. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.049
18. Campi E.D., Pizzi D.A., Seccia B., et al. Diagnostic accuracy of biparametric vs multiparametric MRI in clinically

- significant prostate cancer: Comparison between readers with different experience // *Eur J Radiol*. 2018. N 101. P. 17–23. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.01.028
19. Gatti M., Faletti R., Callaris G., et al. Prostate cancer detection with biparametric magnetic resonance imaging (bpMRI) by readers with different experience: Performance and comparison with multiparametric (mpMRI) // *Abdominal Radiol (New York)*. 2019. Vol. 44, N 5. P. 1883–1893. doi: 10.1007/s00261-019-01934-3

## REFERENCES

1. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 Update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol*. 2019;76(3):340–351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.0331
2. Bjurlin MA, Carroll PR, Eggener S, et al. Update of the standard operating procedure on the use of multiparametric magnetic resonance imaging for the diagnosis, staging and management of prostate cancer. *J Urol*. 2020;203(4):706–712. doi: 10.1097/JU.0000000000000617
3. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): A prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncology*. 2019;20(1):100–109. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2
4. Boesen L, Thomsen FB, Nørgaard N, et al. A predictive model based on biparametric magnetic resonance imaging and clinical parameters for improved risk assessment and selection of biopsy-naïve men for prostate biopsies. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(4):609–616. doi: 10.1038/s41391-019-0149-y
5. Tamada T, Kido A, Yamamoto A, et al. Comparison of biparametric and multiparametric MRI for clinically significant prostate cancer detection with PI-RADS Version 2.1. *J Magnetic Resonance Imaging*. 2021;53(1):283–291. doi: 10.1002/jmri.27283
6. Wallström J, Geterud K, Kohestani K, et al. Bi- or multiparametric MRI in a sequential screening program for prostate cancer with PSA followed by MRI? Results from the Göteborg prostate cancer screening 2 trial. *Eur Radiol*. 2021;31(11):8692–8702. doi: 10.1007/s00330-021-07907-9
7. Kuhl CK, Bruhn R, Krämer N, et al. Abbreviated biparametric prostate MR imaging in men with elevated prostate-specific antigen. *Radiology*. 2017;285(2):493–505. doi: 10.1148/radiol.2017170129
8. Abuladze LR, Semenov DS, Panina OV, Vasil AA. Optimized protocol of biparametric magnetic resonance imaging for prostate. *Digital Diagnostics*. 2022;3(3):166–177. doi: 10.17816/DD108484
9. Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, et al. PI-RADS committee position on MRI without contrast medium in biopsy-naïve men with suspected prostate cancer: Narrative review. *Am J Roentgenol*. 2021;216(1):3–19. doi: 10.2214/AJR.20.24268

10. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):125–128.
11. Zawaideh JP, Sala E, Shaida N, et al. Diagnostic accuracy of biparametric versus multiparametric prostate MRI: Assessment of contrast benefit in clinical practice. *Eur Radiol*. 2020;30(7):4039–4049. doi: 10.1007/s00330-020-06782-0
12. Kang Z, Min X, Weinreb J, et al. Abbreviated biparametric versus standard multiparametric MRI for diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol*. 2019;212(2):357–365. doi: 10.2214/AJR.18.20103
13. Niu XK, Chen XH, Chen ZF, et al. Diagnostic performance of biparametric MRI for detection of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol*. 2018;211(2):369–378. doi: 10.2214/AJR.17.18946
14. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815–822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
15. McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, et al. Gadolinium retention: A research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA workshop on gadolinium chelates. *Radiology*. 2018;289(2):517–534. doi: 10.1148/radiol.2018181151
16. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;60(2):291–303. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.006
17. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(6):876–892. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.049
18. Campi ED, Pizzi DA, Seccia B, et al. Diagnostic accuracy of biparametric vs multiparametric MRI in clinically significant prostate cancer: Comparison between readers with different experience. *Eur J Radiol*. 2018;(101):17–23. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.01.028
19. Gatti M, Faletti R, Callaris G, et al. Prostate cancer detection with biparametric magnetic resonance imaging (bpMRI) by readers with different experience: Performance and comparison with multiparametric (mpMRI). *Abdominal Radiol (New York)*. 2019;44(5):1883–1893. doi: 10.1007/s00261-019-01934-3

## ОБ АВТОРАХ

\* **Гележе Павел Борисович;**

адрес: Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1;

ORCID: 0000-0003-1072-2202;

eLibrary SPIN: 4841-3234;

e-mail: gelezhe.pavel@gmail.com

## AUTHORS' INFO

\* **Pavel B. Gelezhe;**

address: 24/1 Petrovka street, 127051 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0003-1072-2202;

eLibrary SPIN: 4841-3234;

e-mail: gelezhe.pavel@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Васильев Юрий Александрович**, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-0208-5218;

eLibrary SPIN: 4458-5608;

e-mail: npcmmr@zdrav.mos.ru

**Омелянская Ольга Васильевна**;

ORCID: 0000-0002-0245-4431;

eLibrary SPIN: 8948-6152;

e-mail: o.omelyanskaya@npcmmr.ru

**Владзимирский Антон Вячеславович**, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-2990-7736;

eLibrary SPIN: 3602-7120;

e-mail: npcmmr@zdrav.mos.ru

**Решетников Роман Владимирович**;

ORCID: 0000-0002-9661-0254;

eLibrary SPIN: 8592-0558;

e-mail: reshetnikov@fbb.msu.ru

**Гончар Анна Павловна**;

ORCID: 0000-0001-5161-6540;

eLibrary SPIN: 3513-9531;

e-mail: a.gonchar@npcmmr.ru

**Блохин Иван Андреевич**;

ORCID: 0000-0002-2681-9378;

eLibrary SPIN: 3306-1387;

e-mail: i.blokhin@npcmmr.ru

**Абдуллин Искандер Ильфакович**;

ORCID: 0000-0003-1138-0822;

eLibrary SPIN: 6560-5219;

e-mail: iabdullin@emcmos.ru

**Киева Ирина Николаевна**;

ORCID: 0000-0002-4060-5966;

eLibrary SPIN: 2279-9141;

e-mail: kieva.irina@gmail.com

**Yuriy A. Vasilev**, MD, Cand. Sci. (Med);

ORCID: 0000-0002-0208-5218;

eLibrary SPIN: 4458-5608;

e-mail: npcmmr@zdrav.mos.ru

**Olga V. Omelyanskaya**;

ORCID: 0000-0002-0245-4431;

eLibrary SPIN: 8948-6152;

e-mail: o.omelyanskaya@npcmmr.ru

**Anton V. Vladzimirsky**, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;

ORCID: 0000-0002-2990-7736;

eLibrary SPIN: 3602-7120;

e-mail: npcmmr@zdrav.mos.ru

**Roman V. Reshetnikov**;

ORCID: 0000-0002-9661-0254;

eLibrary SPIN: 8592-0558;

e-mail: reshetnikov@fbb.msu.ru

**Anna P. Gonchar**;

ORCID: 0000-0001-5161-6540;

eLibrary SPIN: 3513-9531;

e-mail: a.gonchar@npcmmr.ru

**Ivan A. Blokhin**;

ORCID: 0000-0002-2681-9378;

eLibrary SPIN: 3306-1387;

e-mail: i.blokhin@npcmmr.ru

**Iskander I. Abdullin**;

ORCID: 0000-0003-1138-0822;

eLibrary SPIN: 6560-5219;

e-mail: iabdullin@emcmos.ru

**Irina N. Kieva**;

ORCID: 0000-0002-4060-5966;

eLibrary SPIN: 2279-9141;

e-mail: kieva.irina@gmail.com