

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук (3.1.25. Лучевая диагностика), профессора Паршина Владимира Сергеевича на диссертацию Степанова Владимира Геннадьевича на тему «Ультразвуковая диагностика «кальцифицированных» образований щитовидной железы», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Актуальность исследования

Из названия диссертации следует, что работа относится к научным исследованиям по ультразвуковой диагностике, то есть соответствует специальности 3.1.25. Лучевая диагностика. А конкретно работа посвящена разработке вопросов дифференциальной диагностики узловых заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) различного морфологического строения.

Проблемы диагностики патологии ЩЖ не потеряли своей актуальности. Появление новых технологий и оборудования, новых методик и разработок, казалось бы, уже должны были решить вопросы раннего выявления и дифференциальной диагностики опухолевой патологии ЩЖ. Однако проблемы еще далеки от решения. Из существующих методов лучевой диагностики сегодня наиболее эффективным является ультразвуковое исследование (УЗИ). Формирование новых подходов уменьшило субъективизм метода, а создание систем стратификации риска рака ЩЖ, в частности TI-RADS, позволило формировать лечебно-диагностическую тактику, опираясь на единые критерии. В числе ультразвуковых признаков, используемых современными системами диагностики, относится «наличие кальцификатов». Оценка данного признака специалистами различна, но большинство из них считают кальцификаты основанием для выполнения биопсии. Но надо признать, что кальцификаты достаточно разнородны по своим размерам и особенностям распределения

кальция. Им посвящено большое число научных публикаций, но оценка чаще всего носит описательный характер. Несомненно, актуальным является анализ данного признака с позиции доказательной медицины. Также актуальным является оценка влияния данного признака на диагностику в различных системах стратификации рака ЩЖ. Изучению этих вопросов посвящена диссертационная работа В.Г. Степанова «Ультразвуковая диагностика «кальцифицированных» образований щитовидной железы».

Таким образом, рецензируемая работа посвящена изучению актуальных вопросов ультразвуковой диагностики, которые важны также для специалистов: эндокринологов, эндокринных хирургов и онкологов, занимающихся лечением пациентов с узловой патологией ЩЖ.

Степень обоснования научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций, представленных в диссертации, основаны на более чем достаточном объеме клинического материала.

Для решения поставленной цели в исследование включено 211 больных с различной узловой патологией ЩЖ. Пациенты разделены на три группы: I группа (91 больной) с неопухолевыми заболеваниями, II группа – больные с доброкачественными опухолями (60 больных), III группа – 60 больных со злокачественными опухолями. При ультразвуковом исследовании оформлялся стандартный протокол, включавший параметры: локализация узла, размеры, ориентация, границы, контуры, форма, эхоструктура, эхогенность, кровоснабжение, состояние регионарных лимфатических узлов. С учетом задач исследования проводилось подробное описание кальцификатов: их число, расположение (центральное или периферическое), размеры (≤ 1 мм и > 1 мм), характер обызвествления. Морфологическая верификация клинического материала выполнена у всех пациентов после

хирургического лечения. Материал достаточен для статистической обработки и получения обоснованных выводов.

Всем пациентам выполнено клиническое исследование с оценкой ЩЖ. Ультразвуковое исследование шеи выполнялось на сканерах: на аппаратах Aplio XG (Toshiba, Япония) и Sono Scape (Sono Scape Co., LTD, Китай) с использованием линейных датчиков 7,5–18 МГц с применением набора базовых и новейших технологий и методик. Исследование проводили в В-режиме, ЭК и ЦДК. С учетом того, что одна из оцениваемых автором стратификационных систем учитывает результаты лабораторного и цитологического исследований, то проводился анализ материала, полученного при ТАПБ, согласно The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Также оценивались уровни свободных фракций тироксина (св.Т₄), трийодтиронина (св.Т₃), тиреотропного гормона (ТТГ), кальцитонина (СТ) и тиреоглобулина (ТГ) в крови. Также автор в исследовании использовал современные многокомпонентные инструменты стратификации патологии ЩЖ: систему TI-RADS и шкалу McGill Thyroid Nodule Score.

Сформулированные научные положения также подтверждаются корректным использованием современных методов исследования, комплексным анализом полученных результатов и адекватной статистической обработкой с применением пакета статистических программ, апробацией основных результатов на научных конференциях, полной отображением результатов диссертации в научных публикациях.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна исследования, а также цели и задачи работы подробно и убедительно обоснованы автором во введении диссертации. Описана методологическая основа и теоретическая база исследования. Научная новизна диссертационного исследования Степанова Владимира Геннадьевича заключается в том, что ему удалось на основании научных

публикаций и собственного материала систематизировать и впервые классифицировать варианты кальцификации узлов ЩЖ, выявляемых в ходе УЗИ, исходя из особенностей их визуализации в узлах ЩЖ различного морфологического строения; провести оценку диагностического значения признаков макрокальцификаты и микрокальцификаты, используемых шкалой онкологического риска McGill Thyroid Nodule Score; выполнить сравнительный анализ диагностического веса выявляемых при УЗИ кальцификатов, учитываемых многокомпонентной шкалой McGill Thyroid Nodule Score и ультразвуковой системой TI-RADS; доказать, что обе системы оценки узлов ЩЖ с кальцификацией являются методиками высокого качества при диагностике узлового коллоидного зоба и рака ЩЖ; определить диагностический вес УЗИ-признаков «макрокальцификаты» и «микрокальцификаты» при диагностике рака ЩЖ.

Значение для науки и практики полученных автором результатов

Полученные данные диссертационной работы Степанова В.Г. несомненно представляют научный и практический интерес. Проведенное автором изучение УЗИ-признаков узлов ЩЖ и систематизация вариантов кальцификации узловых образований ЩЖ с элементами прогнозирования, позволили повысить эффективность диагностики опухолей ЩЖ.

Проведенный автором сравнительный анализ эффективности системы TI-RADS и шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ показал, что оба варианта решений имеют высокие диагностические показатели, в частности признак «микрокальцификаты» при выявлении рака ЩЖ и признак «макрокальцификаты» при диагностике узлового коллоидного зоба и опухолей ЩЖ тоже имели высокие показатели.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки), а именно пунктам 1 и 2 направлений исследований.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме представленной диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в научных изданиях, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus; 3 научные статьи – в иных изданиях; 1 методические указания, 1 учебное пособие, а также 8 тезисов конференций и материалов конгрессов.

Характеристика структуры диссертации и оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и построена по традиционной схеме: состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Введение содержит все разделы: цель, задачи, научную новизну, теоретическую и научную значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение в клиническую практику, степень достоверности и данные по апробации работы, личный вклад автора, обоснование соответствия диссертационной работы паспорту научной специальности, сведения о публикациях.

Обзор литературы изложен строго логично и основан на анализе 62 отечественных и 119 зарубежных работ.

Вторая глава традиционная и посвящена описанию материалов и методов исследования. В ней подробно отражены дизайн и все этапы

исследования, дано описание пациентов, включенных в данную работу, изучаемые явления.

Диссертант создал электронную базу данных и проанализировал ее с позиции доказательной медицины. Количественные данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm a$). Для параметров, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали структурные характеристики (медиану, 2,5 перцентили, 97,5-перцентили, 95% доверительный интервал). Статистическую достоверность оценивали по критерию Стьюдента (t), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Качественные данные описаны с использованием абсолютных и относительных частот и показателя χ^2 . Для оценки диагностической прогностической ценности УЗИ признаков «кальцификация», «микрокальцификаты» и «макрокальцификаты» были использованы односторонний дисперсионный анализ, корреляционный анализ и регрессионный анализ (логит-модель). Логистическая регрессия оценивалась на основании ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC), индекса Юдена, чувствительности и специфичности. Обозначенных статистических показателей достаточно для трансформации клинического материала в разряд доказательной медицины.

Результаты диссертационной работы, которые отражены в *третьей, четвертой и пятой главах*, можно разделить на три раздела. В первом разделе автор дает описание различных вариантов кальцификации узлов ЩЖ, делая попытку систематизировать и классифицировать их с акцентом на вероятности опухолевого роста. Во втором разделе дается анализ использования признаков макрокальцификаты и микрокальцификаты отечественной экспертной системой оценки ультразвуковых изображений TI-RADS. В третьем разделе оценивается значение выявляемых кальцификатов узлов ЩЖ при использовании многокомпонентной шкалой McGill Thyroid Nodule Score +.

Для ответа на поставленные вопросы Владимир Геннадьевич Степанов сформулировал цель и 3 задачи.

При выполнении **первой задачи** автор пришел к заключению, что «гиперэхогенность», являющаяся ключевым признаком кальцификатов, не является неоспоримым признаком опухолевого роста. Наоборот, в большинстве случаев (82,5%) для опухолей характерна пониженная эхогенность. При выявлении кальцификатов значение имеет их число, размеры, расположение и хаотичность. Наиболее неблагоприятными в прогностическом плане с позиции онкологии являются истинные микрокальцификаты (менее 2 мм). Макрокальцификаты более разнообразны по размерам, локализации, распределению в узле. Часть из них встречается только при доброкачественных узлах ЩЖ. На основании анализа научной литературы и данных собственного исследования автором предложена оригинальная классификация кальцификатов узлов ЩЖ с рекомендациями диагностической тактики. Представленная систематизация выполнена в РФ впервые. При этом автор подчеркивает, что изолированная оценка признака «кальцификаты» показала их различную значимость и сложность в постановки вероятного диагноза.

При решении **второй задачи** автор анализирует значимость признака «кальцификация» при использовании системы TI-RADS. При корреляционном анализе волатильности УЗИ-признаков системы TI-RADS. Расчет матриц корреляций показал, что при узловом зобе, аденомах ЩЖ и раке ЩЖ приоритетами при оценках являются различные УЗИ-признаки, а чаще всего комбинации признаков. В число «ключевых» УЗИ-признаков попали «макрокальцификаты» с креном на доброкачественность узла ЩЖ ($p = 0,039537$), а признак «микрокальцификаты» ($p\text{-value} = 0,020209$) по своей значимости в предсказании онкологических изменений он уступает лишь параметру «высота > ширины». Оценка признака «кальцификация» системы TI-RADS (регрессионный анализ) показала, обобщающий показатель «кальцификация» не является достоверным критерием морфологической

принадлежности узла ЩЖ. ROC-анализ показал, что УЗИ-признак «кальцификация» можно считать тестом хорошего качества, но его дифференциально диагностическое значение неоднозначно (в паре «коллоидный зоб - аденома ЩЖ» $AUC = 0,785 \pm 0,0387$; в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ» $AUC = 0,956 \pm 0,0149$; в паре «аденома ЩЖ – рак ЩЖ» $AUC = 0,860 \pm 0,0334$). На основании этого автор пришел к заключению, что выявление любых признаков кальцификации в узлах ЩЖ должно настораживать в отношении наличия опухоли.

Связь УЗИ-признака «микрокальцификаты» с морфологическим строением узлов ЩЖ автор анализировал с применением логистической регрессии. ROC-анализ показал, что признак «микрокальцификаты» неинформативен при дифференциальной диагностике узлового коллоидного зоба и аденом ЩЖ ($AUC = 0,712 \pm 0,0395$), является тестом отличного качества ($AUC = 0,968 \pm 0,0117$) с высокими показателями специфичности (98,90%) и чувствительности (86,67%) при дифференциальной диагностике коллоидного зоба и рака ЩЖ и является тестом среднего качества ($AUC = 0,894 \pm 0,0299$) при дифференциальной диагностике опухолей из-за показателя «чувствительность» (78,33%). Оценка признака «макрокальцификаты» системы TI-RADS показала, что он с позиции онкологической верификации является тестом среднего качества, чаще указывая на доброкачественность узла ЩЖ.

При решении третьей задачи автор один из первых в РФ использовал шкалу McGill Thyroid Nodule Score+, основанную на демографических, клинических, лабораторных, ультразвуковых и цитологических критериях. Проводя анализ параметров в группе «клинические и лабораторные данные», автор установил их неоднородность, широкую волатильность и неоднозначность трактовки. Исходя из специальности автора, наибольшее внимание он уделит группе параметров, относящихся к лучевой диагностике. В отличие от многих стратификационных систем шкала учитывает как параметрические показатели, так и непараметрические, в частности признаки

«эхогенность», «высота > ширины», «лимфаденопатию», «измененный кровоток», «кальцификаты (грубые и микрокальцификаты)». По данным ROC-анализа в структуре шкалы McGill Thyroid Nodule Score признак «микрокальцификаты» в диагностике узлового коллоидного зоба и аденом ЩЖ является тестом хорошего качества ($AUC = 0,819 \pm 0,0399$), в паре «коллоидный зоб и рак ЩЖ» тестом отличного качества: $AUC = 0,997 \pm 0,0236$ (чувствительность – 89,13%; специфичность – 99,85%), а в паре «аденома ЩЖ – рак ЩЖ» также тестом хорошего качества ($AUC = 0,836 \pm 0,0355$). В.Г. Степанов на основании расчетов пришел к заключению, что УЗИ-признак «микрокальцификаты» шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ при подозрении на рак ЩЖ является предиктором с очень высокими положительными прогностическими показателями. У признака «макрокальцификаты» шкалы диагностический вес также был более высоким, чем в системе TI-RADS. По данным ROC-анализа более высокие параметры были получены во всех сравниваемых группах (в паре «коллоидный зоб – аденомы ЩЖ» $AUC = 0,821 \pm 0,0400$; в паре «коллоидный зоб – рак ЩЖ» $AUC = 0,998 \pm 0,00153$; в паре «аденомы ЩЖ- рак ЩЖ» $AUC = 0,826 \pm 0,0365$). Таким образом, при проведении ROC-анализа признаков «микрокальцификаты» и «грубые кальцификаты» шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ были получены противоречивые данные. Так же, как и при системе TI-RADS, наибольшие сложности возникают при рассмотрении пар «коллоидный зоб – аденомы ЩЖ» и «аденомы ЩЖ – рак ЩЖ». Сравнительный анализ данных логистической регрессии изучаемых признаков системы TI-RADS и параметров шкалы McGill Thyroid Nodule Score+ показал, что система лучше работает при опухолевой патологии ЩЖ, а параметры шкалы имеют более высокие показатели AUC при дифференциальной диагностике коллоидного зоба.

Заключение содержит подтверждение актуальности исследования, обоснование цели и задач, подробный анализ полученных результатов на

основе доказательной медицины, сопоставление их с данными, ранее полученными другими авторами, и включает в себя элементы дискуссии.

Выводы и практические рекомендации обоснованно вытекают из содержания работы.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации. Работа является новым шагом в лучевой диагностике, каких-либо принципиальных замечаний не имеет.

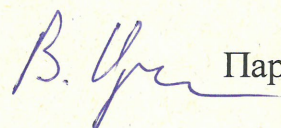
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Степанова Владимира Геннадьевича на тему «Ультразвуковая диагностика «кальцифицированных» образований щитовидной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы на основании оценки ультразвуковых признаков, что повысило эффективность диагностики опухолей.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, методическому уровню и сложности решенных задач представленная диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом № 1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Степанов

Владимир Геннадьевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

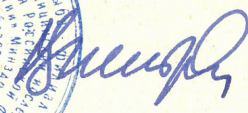
Официальный оппонент
Главный научный сотрудник отделения
ультразвуковой диагностики
и малоинвазивных технологий
Медицинского радиологического научного центра
им. А.Ф.Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

 Паршин В.С.

Подпись официального оппонента д.м.н., профессора Паршина В.С.
заверяю

Ученый секретарь
Медицинского радиологического научного центра
им. А.Ф.Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор





Петров В.А.

29 марта 2024 года

Адрес: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
Телефон: +7(800)250-87-00
Электронная почта: mrrc@mrrc.obninsk.ru