

Отзыв
официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора Паршина Владимира Сергеевича
на диссертацию Тимофеевой Любови Анатольевны на тему:
«ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА УЗЛОВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ В ПАРАДИГМЕ СТРАТИФИКАЦИОННЫХ РИСКОВ»,
на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность темы

Из названия работы следует – работа относится к группе диссертационных работ по ультразвуковой диагностике, то есть соответствует специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия. Работа касается проблемы дифференциальной диагностики узловых заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) доброкачественной и злокачественной природы.

Известно, что в неэндемичных странах мира количество пациентов с «узлами ЩЖ» может составлять до 40 %. В эндемичных областях РФ количество пациентов с узловой патологией может достигать 100 % в различных возрастных группах. К сожалению, эндемичные области РФ составляют до 80-90 %. Все это необъятное число пациентов следует рассматривать через призму риска наличия злокачественной опухоли. Так что, с этих позиций работа Л. А. Тимофеевой посвящена актуальной проблеме.

Пользуясь ультразвуковой информацией, автор пытается ответить на ключевой вопрос – с какой вероятностью объемное образование в щитовидной железе, следует отнести к злокачественной опухоли, либо доброкачественной. Для решения данного вопроса Любовь Анатольевна Тимофеева создает оригинальный алгоритм диагностики, ориентируясь на персонификацию решения, базирующегося в первую очередь на фундаментальных, новаторских и перспективных технологиях.

И третий аспект актуальности. Как только возникает вопрос о дифференциальной диагностике, включается цепочка диагностических проблем, связанных с ее проведением. В последние годы для решения вопроса – рак не рак, добавилась тонкоигольная аспирационная биопсия, выполняемая под ультразвуковой навигацией. Биопсия, сама по себе, не рассматривает вопрос – какова целесообразность ее проведения. Она включается позже и отвечает на совершенно иные вопросы в рамках своей специальности. Какими же критериями пользуются специалисты: хирурги, эндокринологи, лучевые диагносты, терапевты – то есть те врачи, которые сталкиваются с пациентом? Клиническая практика свидетельствует, что критерием служит один факт: есть узел – пунктируем, цитологический метод все решит. Получается, что, с одной стороны, пунктировать необходимо миллионы граждан а с другой стороны – лучевая диагностика, с ее огромным потенциалом, полностью игнорируется. Ультразвуковой метод, с момента появления во второй половине прошлого века приборов, работающих в режиме серой шкалы, обеспечил выявление узловых образований в щитовидной железе. На наших глазах совершенствуются приборы, возникают возможности получать изображения, радикально отличающиеся от того, чем мы располагали каких-то 30-40 лет назад. Оценка жесткости тканей, искусственное контрастирование сосудов, трехмерная реконструкция, ультразвуковой томосинтез все это становится доступным специалистам в

ультразвуковой работе. С каждым годом увеличивается число признаков, по которым следует принять решение – каков риск рака. С другой стороны, появились диагностические экспертные системы, в которых применяют технологии ранжирования признаков, присвоение им баллов и т.д. И что же? Все это необходимо перечеркнуть? Пунктировать все подряд? Совершенно нелепая позиция – именно лучевой диагност, а в данной ситуации – ультразвуковой диагност, должен являться консультантом смежных специалистов и нацеливать группы врачей, занимающихся лечением, на максимально корректное использование всего арсенала критериев, имеющихся в руках ультразвукового диагноста. Так что и с этих позиций работа является актуальной.

Итак, рецензируемая работа посвящена актуальной проблеме, затрагивающей интересы лучевой диагностики, эндокринологии, эндокринной хирургии и других специальностей, сталкивающихся с дифференциальной диагностикой узловых патологий в ЩЖ, частота которой в РФ достигает 30-40 миллионов человек.

Цель и задачи сформулированы четко и ясно. Обзор литературы изложен строго логично и основан на анализе 135 отечественных и 235 зарубежных работ.

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 (по теме опубликовано 76 работ, из них 16 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 4 – в журналах, индексируемых в Scopus и рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 7 – в зарубежных изданиях. Опубликовано 4 рецензированные монографии (две в соавторстве).

Диссертация изложена на 342 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы представлен 370 источниками, включая 235 иностранных. Работа иллюстрирована 76 таблицами, 148 рисунками и диаграммами.

Материал исследования

Для решения поставленной цели в исследование включено 665 больных с патологией ЩЖ. Пациенты разделены на три группы: I группа (241 больной) с неопухолевыми заболеваниями, II группа – больные с доброкачественными опухолями (86 больных), III группа – 338 больных со злокачественными опухолями, среди которых у 123 человек имелся папиллярный рак, у 136 человек – фолликулярный вариант папиллярного рака, у 60 человек – фолликулярный рак, у 16 человек – медуллярный рак, у 3 человек – анапластический рак.

Четкая градация материала на группы позволила создать оригинальную базу данных (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018621306 от 06.11.2018 г.) и выполнить обработку материала с использованием программных пакетов Stat Soft STATISTICA 12.0 и Microsoft Office Excel 2010.

При выполнении ультразвукового исследования оформлялся протокол, включавший параметры: локализация узла, размеры, ориентация, границы, контуры, форма, эхоструктура, эхогенность, кровоснабжение, периферический ободок, состояние

регионарных лимфатических узлов. Дополнительно выполнена соноэластография – компрессионная у 194 человек и сдвиговой волны - у 183 человек. 148 больным проведены оба исследования, 153 больным выполнена эхография с контрастным усилением. Морфологическая верификация клинического материала выполнена у всех пациентов после хирургического лечения. Материал достаточен для статистической обработки и получения обоснованных выводов.

Методы исследования

Всем пациентам выполнено клиническое исследование с оценкой ЩЖ. Ультразвуковое исследование шеи выполнялось на сканерах: Phillips En Visor (Германия), Aloka 5500 (Япония), Acuson S-2000 (Siemens, Германия), DC-8 (*Mindray, Kumai*) 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. При выполнении СЭГ использовались два режима: компрессионная эластография (КЭГ) и эластометрия (точечная эластография сдвиговой волны (ARFI) и Strain-ratio с определением коэффициента плотности). При УЗИ с контрастным усилением применяли контрастный ультразвуковой препарат третьего поколения «Соновью» (SonoVue, Италия). Оценка проводилась в два временных промежутка: в артериальную фазу (через 10 - 45 секунд после внутривенного введения) и в венозную фазу (45 секунд - 3 минуты). Оценивали качественные (появление контрастного препарата в ЩЖ, степень васкуляризации узлов ЩЖ, динамику контрастирования во времени, ангиоархитектонику контрастирования, динамику вымывания препарата) и количественные параметры: TTP (время от начала введения контраста до максимального накопления в узле), PI (максимальная интенсивность накопления контраста) и DT/2 (время половинного падения интенсивности накопления препарата).

Итак, в диссертационной работе использованы самые современные ультразвуковые методики, используемые в мировой клинической практике.

Статистический анализ

Итак, диссертант создала электронную базу данных и приступила к разделу доказательная медицина.

Количественные данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для параметров, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали структурные характеристики (медиану, 2,5 персентили, 97,5-персентили, 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 использовали односторонний дисперсионный анализ и множественное сравнение.

Для оценки предсказательной способности стратификационных систем был проведен ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC), индекса Юдена, чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного отношений правдоподобия,

положительного и отрицательного предсказательных значений с указанием их 95 % доверительных интервалов.

Для оценки зоны общих критериев между системами и выраженности степеней подобию и различия между ними проведены многомерное шкалирование и корреспондентский анализ.

Для оценки качества модели использовали Stress и коэффициент отчуждения Гутмана. Уровень согласия оценивали с помощью диаграмм рассеяния Шепарда.

При анализе СЭГ и КУУЗИ проводилась оценка непараметрических и количественных показателей, ROC-кривой, критерий Хосмера–Лемешова.

Всех обозначенных статистических показателей более чем достаточно для трансформации клинического материала в разряд доказательной медицины.

Результаты диссертационной работы можно разделить на три раздела:

В первом разделе анализируются признаки узловой патологии, рассматриваются существующие в мировой науке экспертные системы и обосновывается внедрение в практику собственной экспертной системы - TLA_RU.

Во втором разделе обосновывается целесообразность включения в экспертную систему методик эластографии и методик ультразвукового исследования с контрастным усилением.

В третьем разделе обосновывается алгоритм мультипараметрического ультразвукового исследования при узловой патологии щитовидной железы, призванный ответить на один вопрос: каков риск рака у конкретного пациента в рамках разработанной автором экспертной системы - TLA_RU?

Для ответа на поставленные вопросы Любовь Анатолиевна Тимофеева сформулировала цель и 9 задач:

Решение первых четырех задач дает ответ на первый раздел работы.

1. Определить диагностическую ценность ультразвуковых признаков, оцениваемых при выявлении узловой патологии щитовидной железы с позиции формирования показаний для тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии.

2. Провести сравнительную оценку эффективности международных экспертных систем оценки ультразвуковых изображений узлов щитовидной железы с позиции доказательной медицины.

3. Создать оригинальную систему оценки ультразвуковых изображений узловых новообразований щитовидной железы TLA_RU, оценить ее возможности и эффективность с применением современного статистического аппарата.

4. Выполнить сравнительную оценку результативности работы специалистов ультразвуковой диагностики по системам TLA_RU и TIRADS.

Во втором разделе Любовь Анатолиевна Тимофеева решает следующие четыре задачи:

5. Обосновывает целесообразность включения в систему ультразвуковой оценки риска рака щитовидной железы методик соноэластографии (КЭГ и ARFI). Определяет диагностическую ценность комбинированного использования мультипараметрического УЗИ и эластографии в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы.

6. Доказывает связь ультразвуковых показателей жесткости ткани с уровнями экспрессии маркеров соединительной ткани в узлах щитовидной железы различного морфологического строения.

7. Обосновывает необходимость включения в ультразвуковую систему стратификации риска РЩЖ методики ультразвукового исследования с контрастным усилением. Оценивает диагностические возможности комбинированного использования мультипараметрического УЗИ и КУУЗИ в дифференциальной диагностике узловых новообразований ЩЖ.

8. Доказывает наличие корреляции ультразвуковых параметров, характеризующих васкуляризацию, с уровнями экспрессии маркеров ангиогенеза в узлах щитовидной железы различного морфологического строения.

В третьем разделе диссертации Любовь Анатольевна Тимофеева разрабатывает девятую, задачу в которой обосновывает и внедряет в практическую деятельность алгоритм мультипараметрического ультразвукового исследования при узловой патологии ЩЖ, включающий в себя систему TLA_RU, соноэластографию и ультразвуковое исследование с использованием контрастов.

Анализ результатов диссертации по ее логическому изложению

По первой задаче автор установила: к наиболее значимым ультразвуковым признакам относятся «границы» ($p \leq 0,001$), «контуры» ($p \leq 0,001$), «микрокальцинаты» ($p \leq 0,001$), «высота больше ширины» ($p \leq 0,001$). Менее выраженные отличия получены по признакам «эхоструктура» ($p \leq 0,001$), «форма», «макрокальцинаты», «внетиреоидное распространение», «кровоток в образовании», «периферическое обызвествление», «наличие ободка Halo». Хуже были результаты по признаку «эхогенность» ($p = 0,0021$). По признакам «строение» ($p = 0,0707$) и «регионарная лимфаденопатия» ($p = 0,0447$) отличия сомнительны, а по признаку «наличие жидкостного компонента» – отсутствуют; $p = 0,4017$).

Полученные данные позволяют сделать обоснованный вывод мультипараметрическое ультразвуковое исследование является эффективным комплексным методом первичной и уточняющей диагностики патологии щитовидной железы, позволяющим объективно формировать показания к ТАПБ.

Решение второй задачи отражает сравнение эффективности международных экспертных систем, направленных на дифференциальную диагностику узлов ЩЖ. Проанализировано 7 экспертных систем:

1. TIRADS. Латино-американская группа, 2009, 2017;
2. EU-TIRADS. Европейская Тиреоидная Ассоциация, 2011;
3. TI-RADS К. Корейская ассоциация радиологов, 2010-2011;
4. BTA TIRADS. Британское общество радиологов, 2014;
5. ACR-TI-RADS. Американская коллегия радиологов (ACR), 2015, 2017;
6. ATA. Американская ассоциация тиреоидологов, 2015;
7. AACE/ACE-AME. Ассоциация клинических эндокринологов США, Американская коллегия эндокринологов. Итальянская ассоциация эндокринологов, 2016.

Блестяще показано, что в указанных экспертных системах используется различное количество признаков – от 5 до 13, используются понятия - классы, категории, группы, добавляются подуровни. Все это говорит о том, что экспертные системы не устоялись и не прошли испытание временем, но они являются новым шагом в диагностике в целом, что совершенно правильно отмечает автор в обзоре литературы.

Критериями для сравнения экспертных систем послужили элементы доказательной медицины: площадь под кривой при ROC анализе, чувствительность, специфичность, диагностическая эффективность, прогностическая ценность положительного результата, отношение правдоподобия для положительного результата, отношение правдоподобия для отрицательного результата. В диссертации имеется таблица 1, в которой представлен результат собственного анализа базы данных по критериям экспертных систем в контексте поставленной цели.

Табл. 1. Информативность экспертных систем.

Диагностическая экспертная система	Критерии доказательной медицины		
	Площадь под кривой	Чувствительность	Специфичность
TIRADS. Латино-американская группа	0,972	91,04	91,41
EU-TIRADS. Европейская Тиреоидная Ассоциация	0,826	89,25	72,09
TI-RADS К. Корейская ассоциация радиологов	0,959	82,09	97,85
БТА TIRADS. Британское общество радиологов	0,823	89,85	74,54
ACR-TI-RADS. Американская коллегия радиологов (ACR)	0,964	89,55	96,32
АТА. Американская ассоциация тиреоидологов	0,917	86,27	95,71
ААСЕ/АСЕ-АМЕ. Ассоциация клинических эндокринологов	0,828	89,25	74,54

Подобная работа выполнена в РФ впервые. Одна только эта таблица является украшением рецензируемой диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Если воспользоваться шкалой, по которой судят о качестве модели, а в данном случае оцениваются экспертные системы, то три модели имеют отличное качество (от 0,9 до 1,0) и четыре модели имеют очень хорошее качество (от 0,8 до 0,9).

Третьей задачей являлось создание оригинальной системы оценки ультразвуковых изображений узловых новообразований ЩЖ - TLA_RU (Thyroid Lineal Analysis).

На основании анализа существующих в мире диагностических систем была разработана и сформирована концепция модели оценки ультразвуковых изображений узловой патологии ЩЖ. Принципиальным отличием ее от существующих систем является отсутствие разветвленного классификатора. Ранжирование изображений осуществляется по двум основным вариантам нозологии: злокачественная и доброкачественная.

Доказано, что эффективность диагностических систем (TIRADS, ARC-TIRADS и других) не должна зависеть от числа градаций (категорий, классов, паттернов), принципиальное значение имеет разделение нозологических форм на злокачественные и доброкачественные. Очень смелый вывод, но для того это и диссертация доктора наук, а не изложение под диктовку научного консультанта.

Модель TLA_RU является тестом с площадью под кривой 0,954, индексом Yuoden $J = 0,8317$, чувствительностью – 87,5 %, специфичностью – 95,7 %. То есть, является моделью отличного качества.

В диссертации выполнена сравнительная оценка работы специалистов ультразвуковой диагностики, использовавших мировые экспертные системы и оригинальную экспертную систему TLA_RU. Последняя обеспечила более высокие показатели согласованности оценок специалистов (идентичность заключений при бессистемной фиксации ультразвуковых признаков – 77 %, при использовании TIRADS – 91,2 %, при использовании TLA_RU – 96,8 %), что указывает на ее преимущества при принятии решения о выборе оптимальных, наиболее демонстративных признаков, являющихся маркерами новообразований ЩЖ.

Во втором разделе обосновываются возможности ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы.

В ходе исследования у 229 была выполнена СЭГ в различных модификациях: компрессионная эластография (КЭГ) у 194 человек и точечная эластография сдвиговой волны (ЭСВ) у 183 человек.

Глава имеет первый раздел, где представлены возможности эластографии в диагностике доброкачественных заболеваний и рака ЩЖ, второй раздел, в котором оценена информативность эластографии, и третий раздел, в котором дается обоснование использования эластографии с точки зрения выраженности стромального компонента узлов доброкачественной и злокачественной природы. Крайне интересной и важной является таблица 67, в которой представлены сопоставления двух методик – с одной стороны, оценена выраженность стромальных структур по данным морфологического метода (материал получен в послеоперационный период) при узлах коллоидного типа, фолликулярных аденомах, и раке – папиллярном, фолликулярном и медулярном, а с другой стороны представлены показатели жесткости ткани, полученные по данным сдвиговой волны. Ультразвуковая методика выполнена прижизненно.

Показано, что при слабой выраженности стромы, что характерно для коллоидных узлов и аденом, жесткость ткани по критерию модуль Юнга составляет 22 кПа, а при сильной выраженности стромальных структур модуль Юнга составляет 77 кПа. То есть, имеется очевидная количественная зависимость между жесткостью ткани, оцененной морфологически, и жесткостью ткани, оцененной по методике сдвиговой волны.

Отсюда вытекает совершенно обоснованный 5 вывод. Не буду его зачитывать, но он имеет ключевое значение для понимания методики эластографии, особенностей ее проведения и т. д. Более того, вероятно этот раздел следовало бы поставить в главе первой. Кстати, и по структуре текста, в оглавлении указан раздел 6.1 соноэластография при диагностике доброкачественных заболеваний и рака щитовидной железы.

В оглавлении он есть, в главе отсутствует.

В целом глава затрагивает фундаментальные аспекты строения узловой патологии и является украшением диссертационной работы.

Решая шестую задачу, Любовь Анатолиевна Тимофеева обосновывает целесообразность включения соноэластографии – компрессионной и эластографии сдвиговой волной в комплекс признаков направленных на ответа на вопрос – каков риск рака?

У 229 человек была выполнена СЭГ в различных модификациях: компрессионная эластография (КЭГ) у 194 человек и точечная эластография сдвиговой волны (ЭСВ) - у 183 человек.

Установлено, что при КЭГ доброкачественных неопухолевых узлов регистрировались участки различного цвета и интенсивности, двухцветное окрашивание установлено в 42,5%, трехцветное – в 41,7 %, четырехцветное – в 15,8 %. Значительную долю в паттерне составляют «теплые» тона (зеленый, оранжевый и красный цвета), указывающие на высокую эластичность образований.

При оценке результатов КЭГ злокачественных опухолей паттерн отличался более значительной «пестротой» цветовой гаммы, различной интенсивностью и неоднородностью окраски. Двухцветное окрашивание установлено в 13,4 %, трехцветное – в 19,3 %, четырехцветное – в 28,7 %, пятицветное – в 26,4 %, шестицветное – в 12,2 %. Преобладали «холодные» тона: фиолетово-сине-голубое окрашивание (82,8 % < 0,05 по отношению к узлам во II и в III группах), реже – зеленое (10,8 %), доля красно-оранжево-желтого была незначительной (6,5 %).

Несмотря на значимость компрессионной эластографии, отмечены и ее ограничения: один и тот же узел при поперечном и продольном сканировании может иметь различную окраску, морфологическое разнообразие объемных образований отражается на степени окраски. Все это влияет на чувствительность и специфичность методики.

Скорость поперечной волны (ARFI) в доброкачественных узлах ЩЖ составила $2,82 \pm 0,66$ м/с, показатель эластичности – $22,7 \pm 6,4$ кПа, при strain-ratio индекс эластичности узлов составил $1,18 \pm 0,76$ у.е. Скорость поперечной волны была $4,61 \pm 1,33$ м/с, модуль Юнга – $63,3 \pm 14,7$ кПа, индекс эластичности (strain-ratio) – $4,89 \pm 1,65$ у.е. Критерий оценивали по 5 точкам измерения, что абсолютно правильно. Ограничения методики связаны с вариантами загрудинного расположения опухоли, небольшими размерами узлов и т.д.

Для выявления структур, обеспечивающих «жесткость» узлов ЩЖ различного строения, проведено ИГХ исследование с использованием моноклональных антител к коллагенам III и IV типов (Collagen III, IV). Изучено 30 удаленных препаратов. Наличие коллагена оценивали по трем баллам: 0 - нет коллагена, 1 - соединительная ткань составляет 10 %, 2 - соединительная ткань более 10 %. Итак, с одной стороны мы имеем критерий, свидетельствующий о наличии коллагена, и с другой стороны имеет место прижизненный метод оценки жесткости – ультразвуковая эластография. Сравнение данных СЭГ и ИГХ показало, что малая выраженность стромального компонента и низкое содержание «жестких» белков – коллагена III и IV – делают доброкачественные узлы «мягкими» при СЭГ. Для РЩЖ характерно высокое содержание коллагенов, обеспечивающее «жесткость» опухолей при СЭГ. В табл. 67 представлены морфологические и соноэластографические характеристики очаговой патологии щитовидной железы. Показана очевидная зависимость эластичности тканей от

выраженности стромального компонента. Появление данной методики и экспертной системы TIRADS заставило понять, где место методики в этом комплексе признаков. Решая указанные задачи, мы находим обоснование включения методик в алгоритм ультразвуковой диагностики.

Возможности ультразвукового исследования с использованием контрастных препаратов в диагностике заболеваний щитовидной железы изложены в разделе 7.1. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование при диагностике опухолей щитовидной железы – в разделе 7.2. Для обоснования ультразвукового исследования с использованием контрастов при диагностике опухолей щитовидной железы выполнено ретроспективное сплошное слепое исследование. Первоначально группа из 114 больных оценена по признакам, получаемым в В-режиме. Результаты оказались тождественными с данными, представленными в главе 3, что с точки зрения автора свидетельствует о достаточном количестве материала для статической обработки данных.

Результаты ЦДК и ЭДК позволили оценить кровоток в железе и выделить 4 разновидности: его отсутствие, периферический, центральный и смешанный.

В аденомах превалировал периферический и смешанный тип кровотока – 92 %, при папиллярном раке – центральный и смешанный – 84,5 %. Автор выделила признак - множественный характер сосудов, входящих в узел, что свидетельствует об отсутствии капсулы. Признак приобретает важнейшее дифференциально – диагностическое значение. При искусственном контрастировании оценивали две группы показателей – качественные и количественные.

К качественным показателям отнесены: появление контрастного препарата в ЩЖ, степень васкуляризации узлов ЩЖ по сравнению с неизменной паренхимой, динамику контрастирования во времени, ангиоархитектонику контрастирования, динамику вымывания препарата.

Количественные параметры представлены: временем от начала введения контраста до максимального накопления в узле (time to peak -ТТР); максимальной интенсивностью накопления контраста (peak intensity PI, dB); временем половинного падения интенсивности накопления препарата (descending time - DT/2).

Для облегчения восприятия материала лучше было обобщить данные по контрастированию в виде таблицы с указанием особенностей характерных для аденом и рака. Без них приходится «бродить» по всей диссертационной работе – обзору, материалам, результатам, заключению и выводам.

Весь материал по главе позволил автору прийти к двум выводам:

Ультразвуковое исследование с использованием контрастов вносит дополнительные возможности в дифференциальную диагностику объемных образований на основании количественной оценки кровотока. В то же время показано отсутствие прямой корреляции между маркерами сосудистых изменений в опухолях ЩЖ и показателями КУУЗИ.

Оценка сосудистого компонента данный параметр оценивается при энергетическом доплеровском картировании, но он имеет качественный параметр. Искусственное контрастирование позволяет оценивать качественные и количественные показатели за счет фаз накопления и выведения. Однако и эти критерии не всегда однозначны, так как ангиогинез в узлах различен. На конкретных цифрах в таблице 76 изложены особенности васкуляризации при искусственном контрастировании и при стандартных методиках. Искусственное контрастирование имеет преимущества перед

стандартной методикой, но оно пока не может заменить стандартные критерии. В этом направлении должны вестись разработки.

И второе - особенности сосудистого русла и маркеры неоангиогенеза опухолей щитовидной железы различного морфологического строения имеют слабую корреляцию с показателями контрастного усиленного ультразвукового исследования.

Это результат научного анализа и если он таковой, то что же поделать. Получили результат – есть, над чем думать в дальнейшем.

В третьем разделе Любовь Анатолиевна Тимофеева создала и обосновала целесообразность собственного алгоритма при узловой патологии ЩЖ используя критерии в режиме серой шкалы, критерии оценки жесткости (эластография) и васкуляризации (контрастное усиление). Подчеркиваю, базируясь на уже созданных алгоритмах, автор ввела новые критерии для раздела – узловая патология, которые более качественно оценивают узел. Нет смысла повторять содержимое диссертационной работы и автореферата.

Показано, что гистологическая структура опухоли неоднородна, поэтому и жесткость узла в различных точках различается, нельзя одним этим критерием заменить и вытеснить другие ультразвуковые признаки. Неоднородность гистологической структуры опухоли приводит к различным показателям жесткости, что осложняет слепое использование методики.

Выводы и практические рекомендации обоснованно вытекают из содержания работы.

Научная новизна

Анализ диссертации Тимофеевой Любови Анатолиевны показывает, что ей удалось впервые классифицировать основные ультразвуковые признаки по их значимости; выполнить сравнительный анализ ведущих мировых диагностических систем оценки ультразвуковых изображений патологии ЩЖ; удалось создать и апробировать собственную систему дифференциальной диагностики узловых заболеваний ЩЖ - TLA_RU (заявка на изобретение № 2018147796 от 29.12.2018 г.) и программа ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации № 2018663885 от 16.08.2018 г.); предложить способ прогнозирования эффективности соноэластографии в диагностике узловых новообразований ЩЖ (заявка на изобретение № 2019101445 от 18.01.2019 г.) и программа ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации № 2019610616 от 15.01.2019 г.); предложить способ ультразвуковой оценки вероятности злокачественности узловых новообразований ЩЖ на основе контрастного усиления (заявка на изобретение № 2019106081 от 04.01.2019 г.) и программа ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации № 2019612552 от 22.02.2019 г.); доказать, что включение показателей эластографии и контрастного усиления в диагностический алгоритм патологии ЩЖ повышает диагностическую точность исследования (свидетельство о государственной регистрации № 2019615365 от 24.04.2019 г.); изучить результативность работы специалистов лучевой диагностики при работе с различными экспертными системами.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования доложены на многочисленных национальных конгрессах, съездах, международных конференциях в период с 2008 по

