

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Борсукова Алексея Васильевича на диссертационную работу Тимофеевой Любови Анатолиевны на тему: «Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы: мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

### 1. «Актуальность темы исследования»

Новообразования щитовидной железы (ЩЖ) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы человека. Проблема дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ стала в последние годы более актуальной в связи с тем, что растет число людей и с доброкачественными заболеваниями ЩЖ, и с раком ЩЖ (РЩЖ). В диагностическом процессе у этих больных принимают врачи разных специальностей, в то же время до сих пор не существует единого общемирового стандарта по обследованию и лечению этой группы больных. По мнению подавляющего числа специалистов УЗИ является основным методом выявления (этап первичной диагностики) и верификации (этап уточняющей диагностики) новообразований ЩЖ. Основная задача УЗИ – установление факта объемного образования в ЩЖ и формулировка показаний к выполнению ТАПБ на основании выявления ключевых ультразвуковых признаков.

Различные оценки значимости ультразвуковых признаков, даваемые специалистами и носящие часто эмпирический характер, вносят элемент хаоса в процесс диагностики. Для упорядочивания и систематизации ультразвуковых изображений в 2009 году была предложена Thyroid Image Reporting and Data System (TIRADS), которая стала очень популярна и явилась матрицей для создания большого числа национальных систем оценок

сонографических особенностей узлов ЩЖ. Многообразие систем ставит перед специалистами сложную задачу – выбор наиболее удобной, понятной и информативной при практическом применении.

Информации по применению TIRADS и ее аналогов в работе лечебных учреждений России недостаточно. Новые ультразвуковые технологии – соноэластография (СЭГ) и УЗИ с использованием контрастов (КУУЗИ), при всей своей перспективности при патологии ЩЖ, нуждаются в дальнейшей разработке с позиции включения в единую систему оценки изображений ЩЖ (типа TIRADS). Исследование докторанта посвящено углубленной сравнительной оценке существующих систем стратификации риска новообразований ЩЖ и с учетом их сильных и слабых сторон созданию оригинальной системы стратификации риска РЩЖ.

Таким образом, диссертационная работа Тимофеевой Л.А., посвященная созданию новых подходов в диагностике новообразований щитовидной железы за счет применения мультипараметрического УЗИ, является актуальной и представляет несомненный научный и практический интерес.

## **2. «Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций»**

Теоретическим основанием представленной диссертационной работы являются результаты отечественных и зарубежных научных исследований, освещающие возможности современных методов лучевой диагностики в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ. Результаты исследования в основном не противоречат ранее полученным данным, а значительно дополняют и расширяют их.

Для определения диагностической ценности признаков, используемых стратификационными системами, и сравнительной оценки международных систем выполнен ретроспективный анализ 665 историй болезней у пациентов с патологией ЩЖ. Для межэкспертной оценки систем выполнено слепое проспективное прямое исследование в группе больных (205 человек). Оценка возможностей СЭГ в дифференциальной диагностике патологии ЩЖ

выполнена у 229 пациентов, оценка возможностей КУУЗИ в диагностике патологии ЩЖ у 153 пациентов. Иммуногистохимические исследования выполнены на 60 препаратах удаленных ЩЖ. Таким образом, исследование проведено на значительном по объему фактическом материале. Объем клинических наблюдений и экспериментальных данных репрезентативен и достаточен для обобщения и получения достоверных выводов. Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы конкретно и четко, позволяют раскрыть тему выполненной работы. Выводы соответствуют поставленным задачам и отвечают на них. Методы статистического анализа (ROC-анализ, корреспондентский анализ, многомерное шкалирование), использованные в работе высоко информативны, соответствуют требованиям доказательной медицины, выполнялись на сертифицированном программном обеспечении.

Практические рекомендации четко сформулированы, конкретны, представляют указания для рационального использования УЗИ на различных этапах диагностического процесса.

Результаты работы внедрены в работу отделений УЗИ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г.Казани, АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии и БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, эндокринологического отделения БУ «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии.

Положительной стороной работы является широкая апробация основных положений диссертации на международных и всероссийских конференциях высокого уровня, включая Всероссийские национальные конгрессы лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2008,2016,2017» (Москва,2008,2016,2017) и съезды Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва,2011,2015)

Содержание диссертации представлено в 76 печатных работах, в том числе в 16 статьях, опубликованных в рецензируемых изданиях перечня ВАК, 4 - в журналах, индексируемых в Scopus и рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 7 в зарубежных изданиях. Опубликовано 4 рецензированные монографии.

### **3. «Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций»**

Тема исследования и поставленные автором цель и задачи соответствуют специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия. Достоверность и объективность полученных результатов работы подтверждается использованием значительного числа наблюдений – 665 историй болезней пациентов с узлами ЩЖ, проходивших лечение в клинике, применением современных методик исследования (мультипараметрическое УЗИ, СЭГ и КУУЗИ, иммуногистохимическое исследование), методик сбора и обработки информации, применением сертифицированного оборудования, обоснованных методов статистического анализа. Логично составлен дизайн исследования. Новизна диссертационной работы состоит в том, впервые в мировой практике с помощью многомерного статистического моделирования выполнен сравнительный анализ ведущих мировых диагностических систем оценки ультразвуковых изображений патологии ЩЖ. Предложена и апробирована оригинальная система дифференциальной диагностики узловых заболеваний ЩЖ - TLA\_RU (патент на изобретение №2018147796 от 29.12.2018 г.). Разработан и апробирован оригинальный алгоритм диагностики патологии ЩЖ с использованием систем СЭГ и КУУЗИ. Впервые установлена корреляция между оценкой васкуляризации узлов ЩЖ по данным УЗИ и ИГХ показателями экспрессии маркеров ангиогенеза. Впервые доказана зависимость показателей СЭГ от выраженности соединительнотканых структур (оцениваемой по ИГХ). Впервые на практике изучено влияние внедрения оригинальной и стандартной систем оценки ультразвуковых изображений ЩЖ на качество и результативность

работы специалистов лучевой диагностики. В ходе работы автором поданы 3 заявки на изобретение, зарегистрированы свидетельство регистрации базы данных, 4 свидетельства регистрации программы для ЭВМ.

Работа имеет несомненное практическое значение. Результаты работы можно рекомендовать для практической деятельности эндокринологических диспансеров и широкой сети лечебно-профилактических учреждений, занимающихся диагностикой больных с узловыми заболеваниями ЩЖ, а также в учебном процессе на кафедрах медицинских вузов. Работа имеет важное значение для врачей лучевой диагностики, эндокринологов, хирургов и онкологов.

**«Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации»**

Диссертация оформлена по классическому плану, в соответствии с требованиями. Диссертация изложена на 342 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 76 таблицами, 148 рисунками и диаграммами.

Диссертационная работа написана грамотным научным языком, обладает четкой структурой, изложение материала структурировано. Во введении аргументируется актуальность работы. Цель исследования сформулирована логично и ясно. Формулировка задач конкретна, по своей глубине задачи соответствуют уровню работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук. По их формулировке замечаний нет. По формулировке практической ценности и положениям, выносимым на защиту, замечаний также нет.

В литературном обзоре, написанном с использованием 370 источников (включая 135 работ отечественных и 235 - зарубежных авторов), широко освещены вопросы ультразвуковой диагностики очаговой патологии ЩЖ. Автор представляет литературные данные, освещающие различные аспекты

применения мультипараметрического УЗИ. Отдельные фрагменты обзора посвящены иммуногистохимическому исследованию. В заключении обзора соискатель проводит анализ публикаций, касающихся существующих систем стратификации риска РЩЖ.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования четко описаны критерии включения и невключения пациентов, описан полный перечень клинического и инструментального обследования и представлен в наглядных таблицах, описаны в полном объеме принципы выполнения ультразвукового исследования щитовидной железы и методики выполнения СЭГ (компрессионной и сдвиговой волны), представлен развернутый анализ стратификационных систем TIRADS. Также автор дает описание методике ИГХ и представляет математический аппарат для статистического анализа. Это дает представление о том, что в работе использованы современные, объективные и научнозначимые лабораторные и инструментальные методы исследования, их методики изложены подробно, в соответствии с требованиями.

Глава 3 посвящена анализу современных систем оценки ультразвуковых изображений узловых патологий ЩЖ. В ходе дисперсионного анализа автор установила, что не все УЗ-признаки имеют дифференциально диагностическое значение. При использовании метода множественных сравнений  $p$ -значений (вероятность) и  $z$ -оценок (стандартные отклонения) по данным 661 пациента по 7 нозологиям автор установила, что статистически достоверные отличия в значениях признаков наблюдаются лишь при группировке по принципу «злокачественные новообразования ЩЖ - доброкачественные заболевания ЩЖ».

Исходя из предварительных данных, автор провела оценку диагностических возможностей мировых систем TIRADS: EU-TIRADS, AACE/ACE-AME, ACR-TI-RADS, ATA, TI-RADS K и BTA Thyroid Nodule Ultrasound (U) Classification с помощью ROC-анализа. Было установлено, что системы имеют различные чувствительность и специфичность, причем

увеличение чувствительности, как правило, достигалось за счет уменьшения специфичности. Южнокорейская система TI-RADS K по мнению соискателя является тестом отличного качества ( $AUC = 0,959$ ), превосходит другие системы, имеет хорошие прогностические показатели при различной очаговой патологии ЩЖ, что совпадает с мнением зарубежных специалистов, считающих, что одним из самых удачных клонов TIRADS считают версию J.Y. Kwak et al.(2013).

Было проведено многомерное шкалирование. По его итогам наиболее сбалансированной является система ARC-TIRADS. Расчеты показали, что между системами больше отличий, чем объединяющих моментов. Близкими по результативности оказались TIRADS и ACR-TIRADS, несмотря на принципиальные отличия в формировании заключения и тактические решения.

Глава 4 посвящена оригинальной разработке системы оценки УЗИ ЩЖ. На основании анализа существующих систем и расчетов автор разработала оригинальную модель оценки ультразвуковых изображений узловой патологии ЩЖ – TLA-RU. Отличием ее от существующих систем заключается в отсутствии разветвленного классификатора. Используя метод логистической регрессии, автор построила модель с заданными параметрами. Ее прогностические параметры оказались достаточно высокими ( $AUC = 0,954$ , чувствительность – 87,5%, специфичность – 95,7%). Автор установила, что оригинальная модель имеет близкие показатели эффективности с рядом известных таких систем, как ARC-TIRADS и TIRADS K.

Сравнительное исследование (глава 5) результативности работы специалистами ультразвуковой диагностики при использовании известных систем и TLA RU достоверно показало высокую согласованность специалистов УЗИ как при работе с использованием «образов» TIRADS, так и с оригинальной (безкатегорийной) TLA\_RU. При учете отдельных ультразвуковых признаков совпадения заключений специалистов имели

место в 77% случаев, при использовании TIRADS оценка экспертов совпала в 91,2%, при работе в рамках TLA\_RU – в 96,8%.

В главе 6 автор дает анализ эффективности применения и обоснования использования СЭГ в дифференциальной диагностике заболеваний ЩЖ. СЭГ в различных модификациях была выполнена у 229 человек: компрессионная эластография (КЭГ) у 194, а точечная эластография сдвиговой волны (ЭСВ) у 183 человек. При оценке КЭГ автор пришла к заключению, что при дифференциальной диагностике доброкачественных заболеваний ЩЖ и РЩЖ КЭГ имеет преимущества перед В-режимом и ЦДК-ЭДК. При ROC-анализе было установлено, КЭГ является тестом с хорошим качеством, но уступает диагностическим показателям TIRADS и Чувствительность ARFI оказалась выше, чем у КЭГ (83,78%), а специфичность оказалась равной (79,12%). Комплексное применение методик СЭГ имело самые высокие диагностические показатели при узловых заболеваниях ЩЖ, особенно при раке ЩЖ: чувствительностью (91,6%) и специфичностью (88,8%) за счет устранения «слабых» сторон каждой из методик.

Основанием для выполнения СЭГ по мнению соискателя являются морфологические (иммуногистохимические) особенности узловых образований ЩЖ. Для большинства злокачественных опухолей ЩЖ характерно высокое содержание коллагенов, объясняемое особенностями метаболизма раковых клеток ЩЖ. Все это делает локусы рака ЩЖ более «жесткими».

В главе 7 автор анализирует возможности КУУЗИ в дифференциальной диагностике заболеваний ЩЖ (114 человек: 56 - с аденомами ЩЖ, 58 – с РЩЖ). Интенсивность и однородность контрастного усиления, скорость накопления и вымывания ЭКП, время поступления ЭКП, время, необходимое для достижения максимального накопления ЭКП в очаге с момента введения (ТТР), период полунакопления, максимальную интенсивность накопления (PI), время вымывания, время двукратного снижения накопления (DT/2) в аденомах и РЩЖ отличались и часто не вписывались в стандартные

представления о сосудистом русле опухолей различного морфологического строения, поэтому изолированная оценка КУУЗИ не гарантирует успех дифференциальной диагностики. Вместе с тем у ряда количественных показателей КУУЗИ имеются положительные характеристики, в частности высокая чувствительность: у PI = 91,38%, у DT/2 = 84,48%.

По мнению диссертанта основанием для использования КУУЗИ при диагностике опухолей ЩЖ являются особенности ангиоархитектоники опухолей, выявленные при ИГХ. По данным ИГХ проявление ИГХ меток имеет различную выраженность, зависящую от развитости сосудистого компонента опухоли, который своеобразно регистрируется при КУУЗИ, в частности показатели экспрессии CD31 и VEGF имеют корреляцию с рядом показателей КУУЗИ.

В главе 8 автор анонсирует оригинальный диагностический алгоритм диагностики узловых заболеваний ЩЖ на основании применение мультипараметрического УЗИ. Алгоритм дает различные варианты диагностических решений при различной узловой патологии ЩЖ и позволяет проводить дифференциальную диагностику. Принципиально инновационным является базис алгоритма – система TLA\_RU.

В заключении автор анализирует данные, представленные в предыдущих главах. Данный раздел работы объединяет материал глав и систематизирует все изложенное ранее.

#### **4. «Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней №842 от 24.09.2013 ( в ред. от 21.04.2016 №335)»**

Диссертационная работа Тимофеевой Любови Анатолиевны на тему: «Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы: мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, является законченным научно-квалификационным трудом,

в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии соответствующего научного направления лучевой диагностики эндокринной патологии.

Диссертационная работа полностью соответствует по своей новизне и научно-практической значимости требованиям п.9, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, № 748 от 02.08.2016, а ее автор достойна присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент

д.м.н., профессор

Борсуков Алексей Васильевич

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Должность: Директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, (специальность 14.01.13.-лучевая диагностика, лучевая терапия).

«06» декабря 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора Борсукова А.В. заверяю

*начальник управления*



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28; тел. 8 (4812) 55-02-75; adm@sgmu.info