

ТИМОФЕЕВА Любовь Анатольевна

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
УЗЛОВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ
УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
В ПАРАДИГМЕ СТРАТИФИКАЦИОННЫХ РИСКОВ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена на кафедре ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Тухбатуллин Мунир Габдулфатович**

Официальные оппоненты:

Паршин Владимир Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение ультразвуковой диагностики, заведующий отделением.

Борсуков Алексей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», директор лаборатории.

Синюкова Галина Тимофеевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение ультразвуковой диагностики, заведующая отделением.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского".

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.06 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1 и на сайте www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Кондрашин Сергей Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Патология щитовидной железы (ЩЖ) является одной из наиболее социально значимых эндокринопатий (И.И. Дедов, 2019). В последние годы отмечен неуклонный рост тиреопатий. Во всем мире около 20% населения имеют заболевания ЩЖ (D.S. Dean et al., 2008). Многочисленные исследования больших групп населения в различных странах мира показали, что пациенты с «узлами ЩЖ» могут составлять более 40% от общего числа больных с патологией ЩЖ (J.P. Brito, 2014; С. Durante, 2015; Т.Ю. Демидова, 2016; Е.А. Трошина, 2019).

Основной прирост патологии ЩЖ связан с возросшим выявлением узловой патологии, представляющей собой разнородную группу заболеваний, наиболее опасным из которых является рак щитовидной железы (РЩЖ) (В.А. Белобородов, 2016; А.Ф. Романчишен, 2019; И.В. Решетов, 2019; А.М. Мудунов, 2019). Сегодня ключевым моментом в концепции диагностики узлов ЩЖ считается получение надежных критериев риска злокачественности, наличие которых является определяющим при выборе диагностической и лечебной тактики.

Арсенал методов диагностики заболеваний ЩЖ велик, но мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ) среди них занимает особое место (В.В. Митьков, 2019), являясь одновременно методом и первичной, и уточняющей диагностики. При пальпации узлы ЩЖ выявляются у 4–6% населения (И.Е. Беляков, 2017; Е.А. Яновская, 2019; А.А. Parsa, H. Gharib, 2018), а при мультипараметрическом УЗИ – более чем у 60% (S. Guth et al., 2009). Накопление большого фактического материала заставило специалистов искать варианты интегральной оценки изображений узлов ЩЖ, первой попыткой из которых стала Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) (E. Horvath et al., 2009). Внедрение системы показало возможность создания интегральной модели изображения объектов, имеющей математическое и инженерное решение. Дальнейшее применение системы

специалистами привело к появлению ее национальных «клонов» – European TIRADS (EU-TIRADS), American College of Radiology TIRADS (ARC-TIRADS), Korean TIRADS (TI-RADS K) и других (G. Russ et al., 2016; F.N. Tessler, 2017; B.R. Haugen, 2016; J.H. Shin, 2016; W.J. Moon, 2011), отличающихся по набору и волатильности признаков. В России также ведется разработка системы оценки ультразвуковых изображений ЩЖ (Е.П. Фисенко, 2016, 2017). Создание единой ультразвуковой классификации узловых образований ЩЖ в России имеет сегодня важное практическое значение (А.В. Борсуков, 2016, 2019).

В последние годы активно разрабатываются соноэластография (СЭГ) и эхоконтрастирование (В.В. Митьков, М.Д. Митькова, 2015; Е.С. Шикина, В.С. Паршин, 2015, 2016; Е.А. Сенча, 2018; J. Fernández Sánchez, 2014). Получение цифровых (количественных) параметров СЭГ и ультразвукового исследования с контрастным усилением (КУУЗИ) вместо качественных (серошкальный режим) позволяет устранить главный недостаток УЗИ – субъективизм. Но, несмотря на инновационность этих технологий, специалисты оценивают их возможности неоднозначно (Б.И. Зыкин с соавт., 2013; А.Н. Сенча, 2017). В частности, еще не разработаны эталоны количественных и качественных показателей СЭГ и КУУЗИ, характеризующих морфологическую структуру узла ЩЖ. Практически не изучены перспективы включения СЭГ и КУУЗИ в системы оценки ультразвуковых изображений узлов ЩЖ.

Степень разработанности темы исследования

Анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных диагностике узловой патологии ЩЖ, свидетельствует о наличии нерешенных вопросов. УЗИ является «золотым стандартом» в диагностике этой патологии (Д.Е. Бельцевич, 2014; А.Н. Сенча, 2015). Но неоднозначность и противоречивость трактовки ультразвуковых изображений врачами часто приводят к ошибкам. Сегодня в мире нет единого протокола УЗИ органов шеи, не определены необходимая глубина и тщательность УЗИ. Возросшее число биопсий узлов ЩЖ заставляет более взвешенно относиться к назначению тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ), искать аргументированные ультразвуковые критерии для выполнения биопсии.

Появление диагностических систем (TIRADS, ACR-TI-RADS, TI-RADS К и других), учитывающих ультразвуковые характеристики узлов ЩЖ, позволило объективизировать оценку паттерна и снизить вероятность ошибок. Однако создатели систем опираются на собственный клинический опыт, не пытаясь прийти к консенсусу. Они по-разному оценивают ультразвуковые признаки и выстраивают логику диагностического процесса. Кроме того, появление новых технологий СЭГ и КУУЗИ заставило по-другому взглянуть на возможности УЗИ при узловой патологии ЩЖ, в первую очередь РЩЖ (А.Н. Сенча с соавт., 2017; Н. Monpeyssen, 2013). Вместе с тем на сегодняшний день в России не принята система оценки ультразвуковых изображений ЩЖ. Публикации, посвященные применению СЭГ и КУУЗИ, носят пилотный характер (V. Cantisani et al., 2015; Y. Hu et al., 2015). А работы, оценивающие возможность включения КУУЗИ и СЭГ в систему TIRADS, в периодической научной печати отсутствуют. Это говорит о том, что проблема применения экспертных систем на основе комплексной оценки УЗИ признаков при узловом зобе и РЩЖ является актуальной.

Цель исследования

Создание оригинального алгоритма диагностики и лечения пациентов с узловыми новообразованиями щитовидной железы, ориентированного на персонализацию решения, базирующегося в первую очередь на фундаментальных, новаторских и перспективных технологиях ультразвуковой диагностики.

Задачи исследования

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 (Thyroid Lineal Analysis), 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.

5. Обосновать целесообразность включения в систему ультразвуковой оценки риска рака щитовидной железы методик соноэластографии (компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной в режиме ARFI). Определить диагностическую ценность комбинированного использования мультипараметрического УЗИ и эластографии в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы.

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

7. Обосновать необходимость включения в ультразвуковую систему стратификации риска рака щитовидной железы методики ультразвукового исследования с контрастным усилением. Оценить диагностические возможности комбинированного использования мультипараметрического УЗИ и КУУЗИ в дифференциальной диагностике узловых новообразований ЩЖ.

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

9. Обосновать и внедрить в практическую деятельность алгоритм мультипараметрического ультразвукового исследования при узловой патологии щитовидной железы, включающий в себя систему TLA_RU, соноэластографию и ультразвуковое исследование с использованием контрастов.

Научная новизна результатов исследования

В работе впервые в стране изучены особенности дифференциальной диагностики узловых новообразований ЩЖ при применении мультипараметрического УЗИ, дополненного эластографией и УЗИ с использованием контрастов.

Впервые в мировой практике с помощью многомерного статистического моделирования выполнен сравнительный анализ ведущих мировых диагностических систем оценки ультразвуковых изображений патологии ЩЖ. Предложены и апробированы оригинальная система 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.). Предложены 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.). Предложены 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.). Разработан и апробирован оригинальный алгоритм диагностики патологии ЩЖ с использованием системы TLA_RU, соноэластографии и КУУЗИ (свидетельство о государственной регистрации № 2019615365 от 24.04.2019 г.). Впервые установлена корреляция между ультразвуковым паттерном васкуляризации узлов ЩЖ и показателями иммуногистохимического метода (ИГХ) исследования экспрессии маркеров ангиогенеза (VEGF, CD 31). Впервые доказана зависимость ультразвуковых показателей жесткости узлов ЩЖ и РЩЖ от выраженности соединительнотканного стромального компонента и присутствия структур, содержащих коллаген, установленных с помощью ИГХ (маркеров Collagen III и Collagen IV). Впервые с использованием методов математического моделирования доказано, что включение показателей эластографии и КУУЗИ в диагностический алгоритм патологии ЩЖ повышает диагностическую точность исследования. Впервые на практике изучено влияние внедрения оригинальной и стандартной систем оценки ультразвуковых изображений ЩЖ на качество и результативность работы специалистов лучевой диагностики.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных результатов исследования доказано, что внедрение в практическую деятельность оригинальной системы оценки ультразвуковых изображений является позитивным элементом диагностической «дорожной карты» при узловой патологии ЩЖ, заключающимся в систематизации и конкретизации результатов обследования, что позволяет унифицировать подходы к диагностике и лечению больных.

На большом фактическом материале с использованием методов математического моделирования доказана различная степень эффективности и диагностической ценности международных экспертных систем оценки ультразвуковых изображений ЩЖ, обусловленная субъективизмом выбора критериев УЗИ создателями систем и их ранжированием без учета объективных параметров их диагностической ценности. С позиций современной доказательной медицины объективно установлено, что применение системы TLA_RU позитивно отражается на работе врачей ультразвуковой диагностики, что уменьшает вероятность ошибки в постановке диагноза и выборе тактики.

Впервые с использованием иммуногистохимического исследования дано теоретическое обоснование возможности клинического применения соноэластографии при узловой патологии ЩЖ, в частности при РЩЖ.

Впервые на основании иммуногистохимического изучения экспрессии маркеров неоангиогенеза получена морфологическая аргументация применения КУУЗИ при дифференциальной диагностике некоторых опухолей ЩЖ.

Внедрение оригинального диагностического алгоритма узловых заболеваний ЩЖ позволило улучшить дифференциальную диагностику патологии ЩЖ, сократило время постановки диагноза и выбора оптимального варианта лечения больных.

На основе исследования разработана и внедрена в клиническую практику оригинальная инновационная модель диагностического процесса, направленная на выявление опухолей ЩЖ, в том числе РЩЖ, и улучшение результатов лечения больных с патологией ЩЖ.

Положения, выносимые на защиту

1. В современных системах оценки ультразвуковых изображений узловой патологии щитовидной железы подход к выбору ключевых признаков эмпирический, без учета их диагностической ценности. К наиболее значимым признакам относятся «границы» ($p \leq 0,001$), «микрокальцинаты» ($p \leq 0,001$), «высота больше ширины» ($p \leq 0,001$) и «контуры» ($p \leq 0,001$).

2. Среди экспертных систем наибольшей диагностической эффективностью обладают TIRADS, ARC-TI-RADS и TIRADS K.

3. Оригинальная система оценки ультразвуковых изображений TLA_RU является статистически обоснованной методикой дифференциальной диагностики патологии ЩЖ, дающей рекомендации о необходимости проведения ТАПБ узлов ЩЖ. Она снижает число диагностических ошибок, повышает качество диагностики.

4. СЭГ является эффективным методом дифференциальной диагностики узловой патологии ЩЖ, в частности РЩЖ. Комплексное применение компрессионной эластографии и эластометрии улучшает результаты дифференциальной диагностики узловых новообразований ЩЖ, особенно РЩЖ. «Жесткость» узлов ЩЖ, регистрируемая при СЭГ, объясняется выраженностью соединительнотканного компонента (коллагена), что характерно для большинства форм РЩЖ.

5. КУУЗИ, регистрирующее особенности ангиоархитектоники узлов ЩЖ, является хорошим дополнением к мультипараметрическому УЗИ. Параметры КУУЗИ имеют корреляцию с экспрессией маркеров неоангиогенеза, что позволяет рекомендовать методику для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ на завершающем этапе.

6. Диагностический алгоритм на основе системы TLA_RU, СЭГ и КУУЗИ является эффективным при дифференциальной диагностике узловой патологии щитовидной железы.

Степень достоверности и обоснованности результатов работы

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью выборки (665 человек), использованием современных методов исследования

(УЗИ, соноэластография и УЗИ с контрастом, иммуногистохимическое исследование), статистической обработкой полученных данных с использованием современных методов анализа, в частности одностороннего дисперсионного анализа (Kruskal–Wallis ANOVA by Ranks), множественного сравнения (Multiple Comparisons p values), ROC-анализа, многомерного шкалирования (Multidimensional Scaling), корреспондентского анализа (Correspondence Analysis of a Two-Way Table), диаграмм рассеяния Шепарда, параметров количественных и непараметрических показателей (χ^2 Пирсона), критерия Хосмера–Лемешова. Обработка материала исследования осуществляли с использованием программных пакетов StatSoft STATISTICA 12.0 и Microsoft Office Excel 2010.

Проведение диссертационного исследования одобрено локальным Этическим комитетом Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 4/1 от 13 июня 2018 г).

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены на: III, X, XI Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2008, 2016, 2017» (Москва, 2008, 2016, 2017); VI, VII съездах Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 2011, 2015); 2-м, 3-м, 4-м съездах врачей ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа (Казань, 2009, 2014; Чебоксары, 2017); VIII Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки» (Белгород, 2015); XVI Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (Белгород, 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики и лечения в гастроэнтерологии поверхностно-

расположенных органов» (Казань, 2018); VI, VII Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики» (Казань, 2018, 2019); Межрегиональной научно-практической конференции «Лучевая диагностика в онкологии. Стандартизированные системы анализа изображений: RECIST1.1, PI-RADS, BI-RADS, TI-RADS, Lung-RADS, TNM» (Чебоксары, 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в ультразвуковой диагностике» (Казань, 2019).

Апробация диссертации проводилась на межкафедральном совещании Казанской государственной медицинской академии – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, протокол № 15 от 28 июня 2019 года.

Личный вклад автора

Диссертация Л.А. Тимофеевой является научной работой, выполненной самостоятельно. Автору принадлежит идея и основная концепция исследования. Автор лично разработала и научно обосновала дизайн исследования, определила цели и задачи работы, исходя из самостоятельного анализа литературных данных. Автор провела обзор научных источников по теме исследования, выполнила отбор методик, отвечающих задачам работы, разработала первичные учетные документы. Автор самостоятельно выполняла УЗИ, принимала участие в морфологических исследованиях. Автором лично разработаны электронные базы данных (свидетельство о регистрации базы данных № 2018621306 от 06.11.2018 г.), содержащие информацию о пациентах, которые явились основой для статистических разработок. Весь материал, представленный в работе, получен, статистически обработан и проанализирован автором. Автор интерпретировала данные, сформулировала выводы и практические рекомендации для использования итогов работы в лечебной и образовательной деятельности. Автором опубликованы статьи по

теме диссертационной работы в научных журналах, в том числе включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в Scopus, и тезисы в сборниках научных трудов, изданы 4 монографии. Автором получены приоритетные справки на изобретения (№ 2018147796 от 29.12.2018 г. «Способ прогнозирования эффективности ультразвуковой диагностики при узловых новообразованиях щитовидной железы»; № 2019101445 от 18.01.2019 г. «Способ прогнозирования эффективности соноэластографии в диагностике узловых новообразований щитовидной железы»; № 2019106081 от 04.01.2019 г. «Способ ультразвуковой оценки вероятности злокачественности узловых новообразований щитовидной железы на основе контрастного усиления») и 4 свидетельства о госрегистрации программ ЭВМ («Программа для оценки узловых новообразований щитовидной железы» (№ 2018663885 от 16.08.2018 г.); «Программа для оценки риска малигнизации узловых новообразований и раков щитовидной железы на основе ультразвуковой эластометрии» (№ 2019610616 от 15.01.2019 г.); «Программа ультразвуковой оценки вероятности злокачественности узловых новообразований щитовидной железы на основе контрастного усиления» (№ 2019612552 от 22.02.2019 г.); «Программа мультипараметрического ультразвукового оценивания узловых образований щитовидной железы» (№ 2019615365 от 24.04.2019 г.)).

Доля личного участия автора в накоплении данных, использованных для демонстрации и обоснования выдвинутых теоретических положений – более 90%; в теоретической части работы, обобщении и анализе материалов – 95%.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу отделений ультразвуковой диагностики 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.

Результаты исследований используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», кафедре онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедре ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 76 печатных работ, из них 16 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 4 – в журналах, индексируемых в Scopus, 7 – в зарубежных изданиях. Опубликовано 4 рецензированные монографии (две в соавторстве), также автором зарегистрированы 1 свидетельство регистрации базы данных и 4 свидетельства регистрации программы для ЭВМ, поданы 3 заявки на изобретение.

Объем и структура диссертации

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 135 работ отечественных и 235 – зарубежных. Работа иллюстрирована 76 таблицами и 148 рисунками.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Согласно формуле специальности 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия» (медицинские науки) работа соответствует пункту 1 области исследований: «диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)» паспорта научной специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект, материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Представленное исследование основано на анализе результатов обследования 665 больных с патологией ЩЖ, находившихся на лечении в АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии. Среди 665 пациентов, включенных в исследование, женщин оказалось 571 (85,86%), мужчин – 94 (14,14%). Средний возраст пациентов составил $50,56 \pm 11,3$ (18–88) года.

Исходя из цели и задач работы были сформулированы критерии включения пациентов в исследование и исключения из него. Критериями включения стали: 1) наличие узловой патологии ЩЖ по данным УЗИ; 2) наличие полной информации по УЗИ. Критериями исключения стали: 1) случаи неполного ультразвукового обследования (отсутствие обязательных пунктов протокола УЗИ); 2) случаи некорректного или нечеткого патоморфологического заключения; 3) случаи значительного несовпадения УЗИ и операционных данных о размерах и структуре ЩЖ и узлов ЩЖ.

При выполнении работы выборки больных формировались в объемах, достаточных для получения достоверных результатов. Для оценки диагностической ценности УЗИ признаков патологии ЩЖ проведено ретроспективное независимое одномоментное выборочное поперечное исследование на основании анализа данных обследования 665 пациентов, оперированных в клинике. При изучении прогностических возможностей стратификационных систем при дифференциальной диагностике патологии ЩЖ использованы протоколы УЗИ 665 пациентов. Все отобранные для исследования клинические случаи объединены в оригинальной базе данных (свидетельство о регистрации базы данных № 2018621306 от 06.11.2018 г.). Для межэкспертной оценки систем TLA_RU и TIRADS проведено независимое

слепое проспективное прямое исследование в группе больных, состоявшей из 205 человек.

Оценка возможностей СЭГ в дифференциальной диагностике патологии ЩЖ дана на основании ретроспективного сплошного слепого изучения данных 229 пациентов: компрессионная эластография (КЭГ) выполнена у 194 человек и точечная эластография сдвиговой волны (ЭСВ) – у 183 человек (у 148 больных проведены оба исследования).

Оценка использования КУУЗИ при диагностике патологии ЩЖ проведена на основании ретроспективного анализа данных обследования 153 пациентов. ИГХ исследования выполнены на препаратах (30) удаленных ЩЖ в ходе оперативных вмешательств у пациентов, которым ранее была выполнена СЭГ (экспрессия Collagen III и Collagen IV), и у 30 пациентов, которым ранее было выполнено КУУЗИ (экспрессия виментина и CD31).

Методы исследования. У всех пациентов было проведено клиническое исследование с оценкой ЩЖ. УЗИ ЩЖ выполнялось по стандартному протоколу с использованием линейных датчиков 7,5–8 МГц с применением набора базовых и новейших технологий и методик. Исследование проводили в В-режиме, цветового доплеровского и энергетического картирования. Помимо количественной оценки узлов ЩЖ проводилась регистрация качественных критериев: формы, расположения, эхогенности, структуры, контуров, границ, наличия кальцинатов, ободка «hallo», жидкостного компонента, васкуляризации узлового образования и изменения регионарных лимфоузлов. Ранжирование ультразвуковых «образов» проводилось согласно регламенту систем оценки изображений узлов ЩЖ (ARC-TIRADS, TIRADS K, TIRADS, Американской тиреоидологической ассоциации (ATA), Британской тиреоидологической ассоциации (BTA), Американской ассоциации клинических эндокринологов, Американской ассоциации клинических эндокринологов и Европейской тиреоидологической ассоциации (AACE/ACE-AME), EU-TIRADS, TLA_RU).

При выполнении СЭГ использовались два режима: КЭГ и эластометрия (точечная эластография сдвиговой волны (ARFI) и Strain-ratio с определением коэффициента плотности).

При КУУЗИ применяли контрастный ультразвуковой препарат третьего поколения «Соновью» (SonoVue, Италия). Оценка проводилась в два временных промежутка – в артериальную фазу (через 10–45 с после внутривенного введения) и венозную фазу (45 с – 3 мин). Оценивали качественные (появление контрастного препарата в ЩЖ, степень васкуляризации узлов ЩЖ, динамику контрастирования во времени, ангиоархитектонику контрастирования, динамику вымывания препарата) и количественные параметры: ТТР (время от начала введения контраста до максимального накопления в узле), PI (максимальную интенсивность накопления контраста) и DT/2 (время половинного падения интенсивности накопления препарата).

Для уточнения морфологической картины узлов выполнялись ТАПБ под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием и патоморфологическое исследование препаратов удаленных ЩЖ. Выполнялось ИГХ исследование с использованием первичных моноклональных антител (МКАТ) к коллагенам III и IV типов (определяли десмопластическую реакцию и степень зрелости опухолевой стромы, наличие интерстициального коллагена III и нефибрилярного коллагена IV типа в опухолевой строме и особенностей его экспрессии в базальных мембранах сосудов) и МКАТ к CD31, виментину и VEGF (оценивали выраженность изменений сосудистой сети в узлах и опухолях ЩЖ, пролиферацию эндотелия и неоангиогенез).

Статистический анализ данных

При создании исходной базы данных (в виде таблицы сопряженности в MS Excel) использовался комплект прикладного программного обеспечения корпорации Microsoft Office XP. Количественные данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для параметров, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали структурные характеристики (медиану, 2,5 персентили, 97,5 персентили, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ)). 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. Для оценки зоны общих критериев между системами и выраженности степеней подобия 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. Обработку фактического материала исследования осуществляли с использованием программных пакетов StatSoft STATISTICA 12.0 и Microsoft Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ систем оценки ультразвуковых изображений узловой патологии щитовидной железы

Для оценки диагностической ценности ультразвуковых признаков, выявляемых при исследовании ЩЖ, были изучены протоколы УЗИ 665 пациентов: у 241 пациента (36,2%) с доброкачественными неопухолевыми заболеваниями (узловой и диффузно-узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит Хашимото), у 86 пациентов (12,9%) с аденомами ЩЖ, у 338 больных (50,9%) – с РЩЖ. Средние размеры узловых образований ЩЖ, которые были включены в исследование, составили $23,1 \pm 2,3 \times 16,3 \pm 1,6 \times 14,0 \pm 1,3$ мм, средний объем – $3,5 \pm 1,24$ см³.

Выбор оцениваемых УЗИ признаков основывался на мнениях авторов диагностических систем, считавших их значимыми. Был проведен

односторонний дисперсионный анализ протоколов УЗИ, заключавшийся в оценке валидности отдельных УЗИ признаков и распределении их рангов в системе оценок.

При оценке УЗИ признака «границы» были получены достоверные отличия между доброкачественными заболеваниями и РЩЖ: Kruskal – Wallis test: $H(8, N = 665) = 356,1049; p \leq 0,001$. Сумма рангов (Sum of Ranks) оказалась самой высокой при коллоидном зобе, аденоме и фолликулярном РЩЖ. Также достоверные отличия в группах получены по признакам «контуры» ($p \leq 0,001$), «высота больше ширины» ($p \leq 0,001$), «микрокальцинаты» ($p \leq 0,001$). Менее выраженные отличия получены по признакам «эхоструктура» (Kruskal – Wallis test: $H = 160,7207; p \leq 0,001$), «форма», «макрокальцинаты», «внетиреоидное распространение», «кровоток в образовании», «периферическое обызвествление», «наличие ободка Halo». Хуже были результаты по признаку «эхогенность» (Kruskal – Wallis test: $H = 24,28611; p = 0,0021$). По признакам «строение» ($p = 0,0707$) и «регионарная лимфаденопатия» ($p = 0,0447$) отличия сомнительны, а по признаку «наличие жидкостного компонента» – отсутствуют (Kruskal – Wallis test: $H = 8,331816; p = 0,4017$), что дает основание не учитывать его при построении окончательной модели системы. На основании анализа множественных сравнений можно утверждать, что эффективность диагностических систем (TIRADS, ARC-TIRADS и др.) не должна зависеть от числа градаций (категорий, классов, паттернов), принципиальное значение имеет разделение нозологических форм на злокачественные и доброкачественные.

Появление TIRADS создало предпосылки для стандартизации и унификации оценок (E. Horvat et al., 2009, 2017). Но поскольку тактические подходы к проблемам узлового зоба и РЩЖ в разных странах отличаются, начали появляться национальные системы оценки ультразвуковых изображений узлов ЩЖ. Так как единые правила формирования систем отсутствовали, их разработчики произвольно определяли набор УЗИ признаков, их комбинацию, стадирование, учет или неучет размеров узлов ЩЖ (табл. 1).

Таблица 1 – Сравнительная оценка ультразвуковых диагностических систем оценки изображений щитовидной железы

Параметры	Диагностические ультразвуковые системы						
	TIRADS	EU-TIRADS	AACE/ACE-AME.	ACR-TI-RADS	ATA	TI-RADS K	BTA
Число учитываемых УЗИ признаков	11	9	13	5	9	7	12
Число градаций	6 категорий	5 категорий	3 класса	5 категорий	5 паттернов	5 категорий	5 групп
Число подградаций	2	0	0	0	0	3	0
Градации, не влияющие на тактику	1 и 6	1	0	0	0	1	1
Учет при выборе тактики размера узла	нет	нет	да	да	да	да	нет

Представляет интерес изучение диагностических возможностей ведущих мировых систем. Основой для оценки валидности УЗИ признаков, учитываемых системой TIRADS, и их значения проведен анализ 665 протоколов УЗИ больных, оперированных по поводу патологии ЩЖ. Было выполнено ранжирование заключений УЗИ согласно концепции TIRADS.

По данным ROC-анализа при РЩЖ чувствительность TIRADS составила 91,04%, специфичность – 91,41%, диагностическая эффективность (ДЭ) – 91,3%, прогностическая ценность положительного результата – 0,92, отношение правдоподобия для положительного результата – 10,6, отношение правдоподобия для отрицательного результата – 0,03. Чувствительность в выявлении аденом ЩЖ TIRADS составила 61,6%, специфичность – 82,4%, ДЭ – 79,7%. При выявлении узлового зоба чувствительность TIRADS составила 86,7%, специфичность – 83,7%, ДЭ – 84,8% (рис. 1). ROC-анализ установил, что

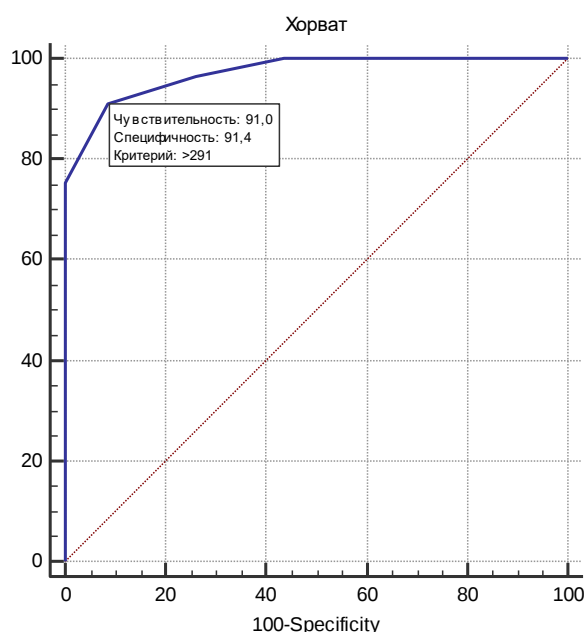


Рисунок 1 – ROC-кривая,
отражающая прогностические
возможности TIRADS

AUC (площадь под кривой) равняется $0,972 \pm 0,00484$, с учетом того, что AUC является интегральной мерой диагностической эффективности, можно утверждать, что TIRADS имеет хорошие предиктивные возможности при РЦЖ, неплохие – при узловом зобе и недостаточно эффективна при аденомах ЩЖ.

Оценка рекомендаций АТА по использованию УЗИ в диагностике и лечении узловых заболеваний ЩЖ продемонстрировала их отличное качество ($AUC = 0,917$), высокие параметры чувствительности и специфичности. У рекомендаций АТА хорошие прогностические показатели при патологии ЩЖ, за исключением низкой чувствительности при аденомах ЩЖ. Также анализ выявил, что система ACR-TI-RADS, несмотря на уменьшение числа признаков, имеет высокие прогностические показатели при РЦЖ и несколько худшие при доброкачественных опухолевых и неопухолевых заболеваниях ЩЖ. Система имеет отличное качество ($AUC = 0,964$). Южнокорейская система TI-RADS-K также является тестом отличного качества ($AUC = 0,959$) с хорошими прогностическими показателями при различной очаговой патологии ЩЖ. По своим показателям TI-RADS K (специфичность) превосходит другие системы. Большинство специалистов одним из самых удачных клонов TIRADS считают версию TI-RADS K, предложенную J.Y. Kwak et al. (2013).

При оценке EU-TIRADS установлено, что у системы, хотя она и является тестом высокого качества ($AUC = 0,826$), прогностические возможности хуже, чем TIRADS. Рекомендации AACE/ACE-AME, несмотря на расширение количества признаков и уменьшение числа классов, оказались менее

эффективными, чем TIRADS, и близкими к EU-TIRADS ($AUC = 0,828$). Рекомендации BTA Thyroid Nodule Ultrasound (U) Classification, являясь тестом высокого качества ($AUC = 0,823$), имеют самые низкие прогностические показатели из всех представленных систем.

Проведенный анализ установил, что существующие системы имеют различные показатели чувствительности и специфичности (табл. 2).

Таблица 2 – Сравнительная оценка ультразвуковых диагностических систем оценки изображений щитовидной железы по итогам ROC-анализа

Параметры	Диагностические ультразвуковые системы						
	TIRADS	EU-TIRADS	AACE/ACE-AME.	ACR-TI-RADS	ATA	TI-RADS K	BTA
AUC	0,972	0,826	0,828	0,964	0,917	0,959	0,823
Чувствительность	91,04	89,25	89,25	89,55	86,27	82,09	89,85
Специфичность	91,41	72,09	74,54	96,32	95,71	97,85	74,54
Положительное (+LR) отношение правдоподобия	5,3	3,20	3,51	24,33	20,09	38,23	3,53
Отрицательное (–LR) отношение правдоподобия	0,16	0,15	0,14	0,11	0,14	0,18	0,14
Положительное (+PV) предсказательные значения	94,41	79,6	81,1	96,7	96,1	97,9	81,2
Отрицательное (–PV) предсказательные значения	92,17	84,6	85,0	88,3	85,1	81,7	85,7

Для определения степени подобия и степени различия систем проведено многомерное шкалирование (Multidimensional Scaling). Цифровые и графические данные показали, что между системами больше отличий, чем общих моментов. Близкими по эффективности оказались системы, созданные радиологами (TIRADS (координаты: 0,80043; 0,58114) и ACR-TIRADS (координаты: 0,58114; 0,525725)), несмотря на принципиальные отличия в формировании заключения. Также близкими являются системы AACE/ACE-AME (координаты: –0,80215; 0,169837) и BTA (координаты –1,04566;

0,087759). У этих систем низкая специфичность, что расширяет круг пациентов, направляемых на ТАПБ.

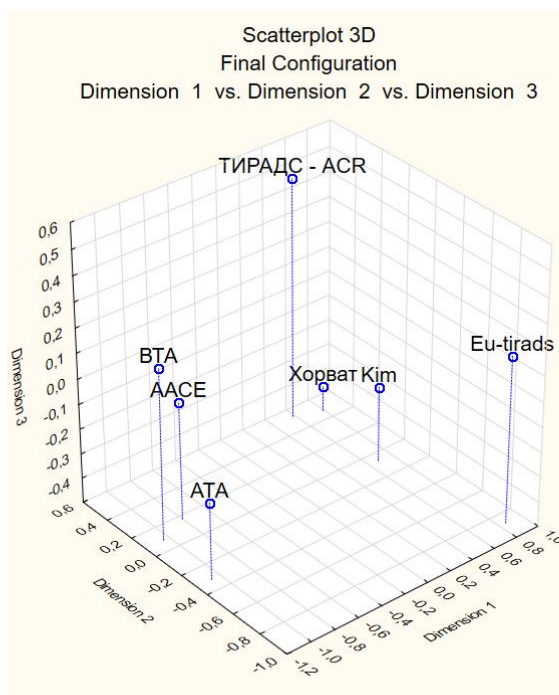


Рисунок 2 – Трехмерная диаграмма рассеяния параметров систем оценки ультразвуковых изображений ЩЖ

При оценке трехмерного изображения четко определяется расхождение точек TIRADS, ARC-TIRADS по своим параметрам. Между точками AACE/ACE-AME и BTA расстояние оказалось ближе (рис. 2). При корреспондентском анализе было проведено попарное сопоставление систем, которое подтвердило влияние эмпирического ранжирования на результаты оценок систем.

В целом корреспондентский анализ подтвердил результаты многомерного шкалирования, уточнив влияние эмпирического ранжирования на результаты оценок систем. Градации, касающиеся РЩЖ, имеют большой диагностический вес, а ранжирование доброкачественной патологии вносит элемент нестабильности в системы, значительно не влияя на конечный результат – отбор пациентов для ТАПБ.

Обоснование оригинальной модели стратификации риска рака щитовидной железы по ультразвуковому изображению

На основании анализа существующих в мире диагностических систем была разработана и сформирована концепция модели оценки ультразвуковых изображений узловой патологии ЩЖ – TLA-RU (Thyroid Lineal Analisis). Принципиальным отличием ее от существующих систем является отсутствие разветвленного классификатора. Ранжирование изображений осуществляется по двум основным вариантам нозологии: злокачественная и доброкачественная. Система учитывает те УЗИ признаки, для которых в ходе математического

анализа доказана достоверная значимость различий при биномиальной классификации. Для создания модели использовался метод логистической регрессии. Математическое моделирование осуществлялось процедурой пошагового включения учитываемых регрессоров. По его результатам была построена устойчивая регрессионная модель с уровнем значимости $p < 0,05$.

По результатам вычислений было составлено уравнение логистической регрессии, которое в общем виде выглядит следующим образом:

$$\text{Log} = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n,$$

где Log – зависимая переменная; a – константа; b_i – коэффициенты регрессионной функции; x_i – предикторы, переменные ($i = 1, 2, \dots, n$).

На его основе была построена стартовая модель системы TLA_RU1 оценки ультразвуковых изображений ЩЖ с заданными параметрами. Для вычисления прогностической возможности модели TLA_RU1 проведен ROC-анализ с определением ее операционных характеристик. После ранжирования была получена модифицированная модель TLA_RU. Ее характеристики позволяют говорить о том, что модель TLA_RU является тестом с отличным качеством: $\text{AUC} = 0,954 \pm 0,00892$ (95% ДИ = 0,935–0,968), z -статистика = 50,862, индекс Yuoden J = 0,8317 (95% ДИ = 0,7854–0,8691), ассоциативный критерий = $> 353,5$ (95% ДИ = $> 352 - > 361,5$), чувствительность – 87,5%, специфичность – 95,7%.

При пространственном (двух- и трехмерном) анализе характеристик существующих систем и TLA_RU видно, что точка TLA_RU (0,73739; 1,018201) располагается на положительных полюсах первой и второй шкал, на значительном расстоянии от других шкал (рис. 3).

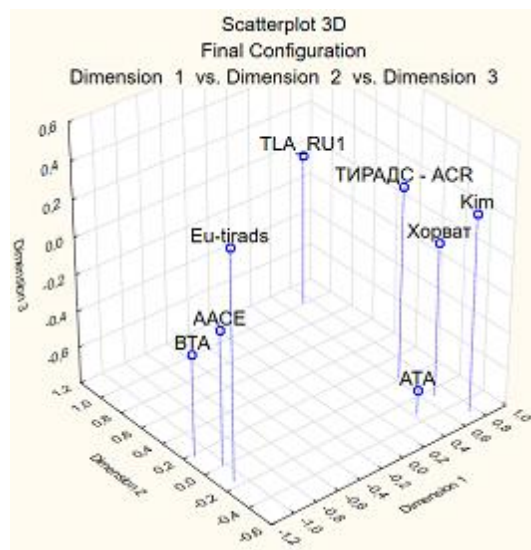


Рисунок 3 – Трехмерная диаграмма рассеяния параметров систем оценки ультразвуковых изображений ЩЖ и TLA_RU

При оценке трехмерного изображения лишь системы TLA_RU и ARC-TIRADS имеют координаты в положительных полюсах всех трех шкал. При попарном сопоставлении различных систем установлено, что TLA_RU имеет близкие показатели эффективности с ARC-TIRADS, TIRADS K, TIRADS и ATA.

Наименьшие отличия у предлагаемой модели TLA_RU с TI-RADS K ($P = 0,5348$) и ACR-TI-RADS ($P = 0,1650$). Перед системами BTA, AACE/ACE-AME и EU-TIRADS система TLA-RU достоверно имеет ряд преимуществ, в первую очередь более высокую специфичность.

Экспертная оценка использования системы TLA_RU при диагностике узловой патологии щитовидной железы

Внедрение новой системы TLA_RU предусматривает прежде всего повышение эффективности работы врачей ультразвуковой диагностики, работающих в первичном звене. Для ее оценки проведено сравнительное исследование. В качестве сравнения была использована система TIRADS. Три эксперта обследовали 205 человек с узлами ЩЖ. Протоколы всех трех врачей УЗИ по каждому клиническому случаю были проанализированы по единым критериям: оценены ключевые УЗИ признаки и изучен разброс в описании признаков узлов разными специалистами, а также была проведена систематизация по TIRADS и TLA_RU.

Анализ результатов показал, что количество значимых корреляций в описании признаков, их направленность и сила связей варьируются, что было проявлением индивидуальности. Таким образом, оценка УЗИ признаков субъективна и зависит от знаний и опыта специалиста, класса ультразвуковой техники и ее настроек. По итогам описания признаков практически полностью протоколы УЗИ совпадали в 35% случаев, в 42% – протоколы по описанию признаков можно было считать идентичными, в 28% – описания признаков имели значимые отличия, что приводило к несхожим заключениям.

При применении TIRADS совпадения заключений всех трех врачей при доброкачественных образованиях (TIRADS 2–3) составили 93,5%, при

TIRADS 4–5 процент совпадений был меньшим (87,5%). При изучении применения TLA_RU заключения всех трех специалистов совпали в 96,8%.

При изучении уровня разногласий в оценках врачей использована методика межэкспертной согласованности (попарная оценка по стандартизированным оценкам) с использованием каппы Коэна (Cohen's Kappa), измеряющей согласие мнений двух экспертов, оценивающих одни и те же объекты. При оценке заключений первого и второго врачей с использованием TIRADS каппа Коэна имела высокое значение ($K = 0,778$). Оценка разногласий в работе первого и третьего врача каппа Коэна равнялась 0,831, что превосходило параметры анализа предыдущей пары специалистов. При изучении мнений второго и третьего врачей показатели согласия мнений оказались более высокими. Каппа Коэна равнялась 0,908.

При оценке заключений первого и второго специалистов по системе TLA_RU каппа Коэна имела высокое значение (0,840). Оценка разногласий в работе первого и третьего врачей показала еще большее число совпадений. Каппа Коэна равнялась 0,869. При изучении оценок изображений вторым и третьим врачами показатели согласия мнений оказались еще более высокими. Каппа Коэна равнялась 0,94425.

Таким образом, сравнительное исследование достоверно показало высокую согласованность специалистов УЗИ при работе как с использованием TIRADS, так и с TLA_RU. При бессистемном учете отдельных УЗИ признаков идентичность заключений специалистов составила 77%, при использовании TIRADS оценка экспертов совпала в 91,2%, при работе в рамках TLA_RU – в 96,8%. При этом система TLA_RU показала более высокие показатели согласованности оценок специалистов, что указывает на ее «простоту» при принятии решения о категоричности и выборе оптимальных, наиболее демонстративных признаков, являющихся маркерами новообразований ЩЖ.

Возможности ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы

Формирование современной системы оценки ультразвуковых изображений ЩЖ невозможно без учета новейших опций современного

оборудования. Одной из новых УЗИ технологий, с успехом применяемых при оценке объемных образований различных органов, является СЭГ. Проведена оценка эффективности применения и обоснования использования СЭГ в дифференциальной диагностике заболеваний ЩЖ. У 229 была выполнена СЭГ в различных модификациях: КЭГ у 194 человек и точечная ЭСВ у 183 человек.

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. Скорость поперечной волны (ARFI) 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.

При КЭГ доброкачественных опухолей определялись зоны различного цвета и интенсивности окрашивания, двухцветное окрашивание установлено в 24,8%, трехцветное – в 39,1%, четырехцветное – в 36,1%. Преобладало зеленое окрашивание (62,3%, $p > 0,05$), но доля красно-желтого и сине-голубого окрашивания была значительной. В большинстве случаев цветовая гамма изображений узлов указывала на высокую эластичность образований. При ARFI скорость поперечной волны составила $3,42 \pm 0,86$ м/с, модуль Юнга – $31,4 \pm 8,2$ кПа, при strain-ratio индекс эластичности узлов составил $2,04 \pm 0,83$ у.е.

При оценке результатов КЭГ РЩЖ паттерн отличался более значительной «пестротой» цветовой гаммы, различной степенью интенсивности и неоднородности 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%) (рис. 4). 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.

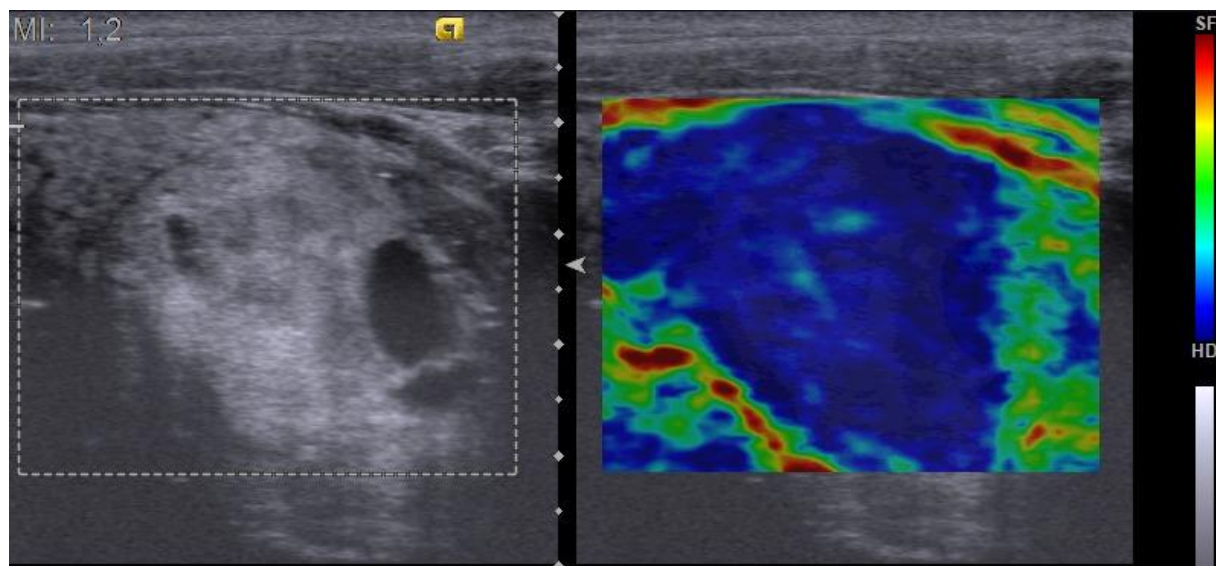


Рисунок 4 – Узел ЩЖ. УЗИ: В-режим (продольное сканирование) и КЭГ. Изоэхогенный неоднородный узел с четким контуром. На КЭГ интенсивное неоднородное окрашивание, цветовой паттерн синего цвета. Индекс жесткости 4 балла (фолликулярный вариант папиллярного РЩЖ)

Для оценки предсказательной способности КЭГ и эластометрии в дифференциальной диагностике узловых заболеваний ЩЖ был проведен ROC-анализ. При ROC-анализе КЭГ установлено, что AUC (площадь под кривой) равняется 0,785, чувствительность = 78,1%, специфичность = 79,0%, т.е. КЭГ является тестом с хорошим качеством, уступая по диагностическим показателям TIRADS и TLA_RU, в частности по специфичности, что важно при диагностике РЩЖ. При проведении ROC-анализа эластометрии AUC равнялась 0,815. Чувствительность ARFI оказалась выше, чем у КЭГ (83,8%), а специфичность равна 79,1%. Анализ конкретных клинических наблюдений говорит о том, что эластометрия, так же как и КЭГ, не позволяет достоверно ответить на вопрос о морфологическом строении узлов ЩЖ.

С учетом достоинств технологий изучено комплексное применение КЭГ и ARFI. Предлагаемая модель была оценена с помощью логистической регрессии с учетом качественных и количественных характеристик узлов. Были установлены отличия в значимости отобранных признаков. Полученная

объединенная модель комплексного применения технологий оказалась более эффективна в плане диагностики, чем изолированное применение методик. AUC равна 0,902. Объединенная модель отличается более высокими параметрами чувствительности (91,6%) и специфичности (88,8%) за счет устранения «слабых» сторон каждой из методик (табл. 3). Таким образом, при формировании диагностического алгоритма на основании системы TLA_RU включение СЭГ необходимо и желательно в максимальном объеме с использованием различных опций.

Таблица 3 – Показатели ROC-кривой комплексного применения методик СЭГ при диагностике узловой патологии щитовидной железы

Показатели	Значение	95% ДИ
AUC	0,902±0,0240	0,865 – 0,932
Чувствительность	91,617%	86,334% – 95,341%
Специфичность	88,820%	82,907% – 93,238%
+LR	8,195	5,289 – 12,696
–LR	0,094	0,057 – 0,156
+PV	89,474%	84,583% – 92,942%
–PV	91,083%	86,049% – 94,418%

СЭГ является эффективным методом дифференциальной диагностики узловых заболеваний ЩЖ. Основанием для включения СЭГ в алгоритм являются морфологические (ИГХ) особенности узловых образований ЩЖ. 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). Сравнение данных СЭГ и ИГХ показало, что малая выраженность стромального компонента и низкое содержание «жестких» белков – коллагена III и IV – делают доброкачественные узлы (фолликулярный коллоидный зоб и аденому) «мягкими» при СЭГ. Для РЩЖ характерно высокое содержание коллагенов (особенности метаболизма клеток РЩЖ), обеспечивающее «жесткость» опухолей при СЭГ.

Возможности ультразвукового исследования с использованием контрастных препаратов в диагностике заболеваний щитовидной железы

С целью определения возможностей КУУЗИ в дифференциальной диагностике опухолевой патологии ЩЖ проведен анализ данных обследования с применением КУУЗИ у больных, которым впоследствии были выполнены операции. В исследование были включены 114 человек: с аденомами ЩЖ – 56 больных, с папиллярным РЩЖ – 58 больных. Эхоконтрастирование осуществлялось за счет внутривенного введения 2,4 мл эхоконтрастного препарата (ЭКП) «Соновью» (SonoVue, Italy).

В аденомах ЩЖ накопление ЭКП было равномерным в 55,4%, а в 44,6% – неравномерным. Контрастирование в большинстве аденом ЩЖ (89,3%) начиналось с периферических участков опухоли. Контрастирование наступало достаточно быстро (на 10–15-й с исследования). Накопление ЭКП в аденомах ЩЖ было интенсивным (в 82,1%) и достаточно быстрым по времени (в 85,7%). Вымывание ЭКП отличалось высокой вариативностью (быстрое выведение – в 8,9%, умеренное – в 41,1%, медленное – в 50,0%).

При папиллярном РЩЖ преобладало неоднородное накопление ЭКП (75,9%), контрастирование опухоли начиналось как с периферии (53,4%), так и с центральных участков (46,6%) (рис. 5). Оценка накопления и выведения контраста при РЩЖ имела отличия от таковых при аденоме ЩЖ: интенсивное накопление ЭКП при РЩЖ установлено в 75,9%, вымывание достаточно равномерное, более интенсивное, чем в аденомах (интенсивное – в 75,9%, средней интенсивности – в 17,2%, медленное – в 6,9%).

Пик накопления контраста (ТТР) более быстро наступает в аденомах ЩЖ – $20,86 \pm 2,39$ с (от 14,6 до 28,6 с), в папиллярном РЩЖ медленнее – $21,90 \pm 2,60$ с (от 13,6 до 29,1 с), отличия недостоверны. Значительный разброс ТТР отмечался как в аденомах ЩЖ, так и в РЩЖ. При проведении ROC-анализа диагностической значимости ТТР установлено, что $AUC = 0,611$.

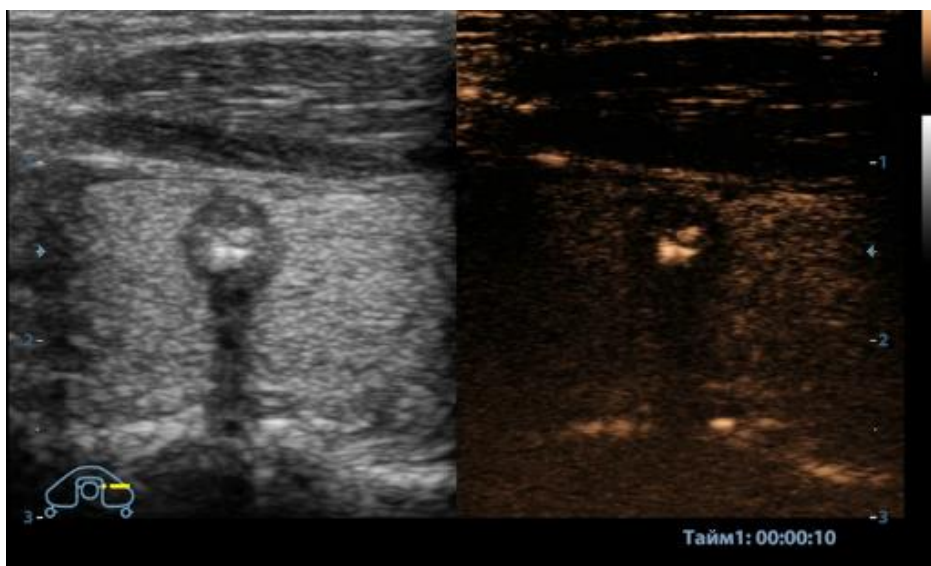


Рисунок 5 – Папиллярный РЦЖ. УЗИ: КУУЗИ: начало введения контраста – 10-я секунда исследования (нет контрастирования опухоли)

Показатель максимальной интенсивности накопления контраста (PI) в аденомах ЦЖ составил $33,99 \pm 2,11$ дБ (от 27,5 до 39,2 дБ), а при папиллярном РЦЖ = $31,20 \pm 1,75$ дБ (от 26,7 до 36,2 дБ). Разброс PI был менее выраженный, чем показателя ТТР, но отличия были незначительными и в силу разброса недостоверными. При ROC-анализе AUC PI равна 0,797. Этот показатель можно считать положительным, так как отражает высокую чувствительность (91,38%). С позиции оценок шкалы значений AUC параметр PI в опухолях ЦЖ является хорошим диагностическим тестом ($0,797 \pm 0,0438$), показатель говорит о том, что параметр обладает средней прогностической силой.

Динамику выведения контраста из опухоли характеризует время падения интенсивности до половины PI (DT/2). При аденомах ЦЖ DT/2 составил $80,13 \pm 14,02$ с (от 39 до 121 с), при папиллярном РЦЖ – $63,31 \pm 8,15$ с (от 37 до 86 с). Различия недостоверны. По итогам проведенного ROC-анализа AUC DT/2 равняется 0,800. Данные показатели говорят, что прогностическая сила показателя средняя, при неплохой чувствительности DT/2 обладает низкой специфичностью (сложность в дифференциальной диагностике).

При оценке количественных показателей КУУЗИ при диагностике опухолей ЦЖ установлено, что ни один из параметров нельзя считать универсальным, так как помимо многообразия ангиоархитектоники опухолей

на параметры КУУЗИ влияет большое число дополнительных факторов, не связанных непосредственно с морфологией очаговых образований ЩЖ.

Для выявления связи параметров КУУЗИ с морфологией сосудистой архитектоники опухолей ЩЖ было выполнено сравнительное изучение КУУЗИ и ИГХ с моноклональными антителами к виментину, VEGF и CD31, являющимися маркерами ангиогенеза. При ИГХ было установлено, что экспрессия CD31 в аденомах высока (интенсивность+++). При папиллярном РЩЖ экспрессия CD31 была незначительной (интенсивность +), она имела неравномерное распределение, имелись поля зрения как с интенсивной экспрессией (+++), так и с очень слабой (+/-). В аденомах установлена слабая корреляция уровня экспрессии CD31 с индексом PI и индексом DT/2. С другими показателями КУУЗИ в аденомах ЩЖ достоверную корреляцию экспрессии CD31 установить не удалось. При изучении экспрессии виментина в локусах папиллярного РЩЖ установлен выраженный уровень экспрессии (+++), в аденомах ЩЖ экспрессия виментина была низкой (+). Сравнительный анализ данных КУУЗИ и экспрессии виментина в аденомах и РЩЖ зависимостей не установил. При папиллярном РЩЖ был установлен выраженный уровень экспрессии VEGF, в аденомах она была умеренной (+ или ++), несмотря на хорошую сосудистую сеть. При сравнении данных КУУЗИ и ИГХ установлена корреляция уровня экспрессии VEGF с показателем DT/2 как в аденомах, так и в РЩЖ. В группе папиллярных РЩЖ эта зависимость была четче. Также в группе папиллярных РЩЖ установлена слабая корреляция экспрессии VEGF и индекса PI узел/паренхима. Данный факт открывает новые возможности применения КУУЗИ в дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ как объективного метода, основывающегося на количественных параметрах.

Диагностический алгоритм узловой патологии щитовидной железы на основе мультипараметрического ультразвукового исследования

На основе исследования был создан диагностический алгоритм (рис. 6). При формировании алгоритма использовали основные принципы современной отечественной медицины: персонализация, предсказательность,

Алгоритм ультразвуковой визуализации при узлах щитовидной железы

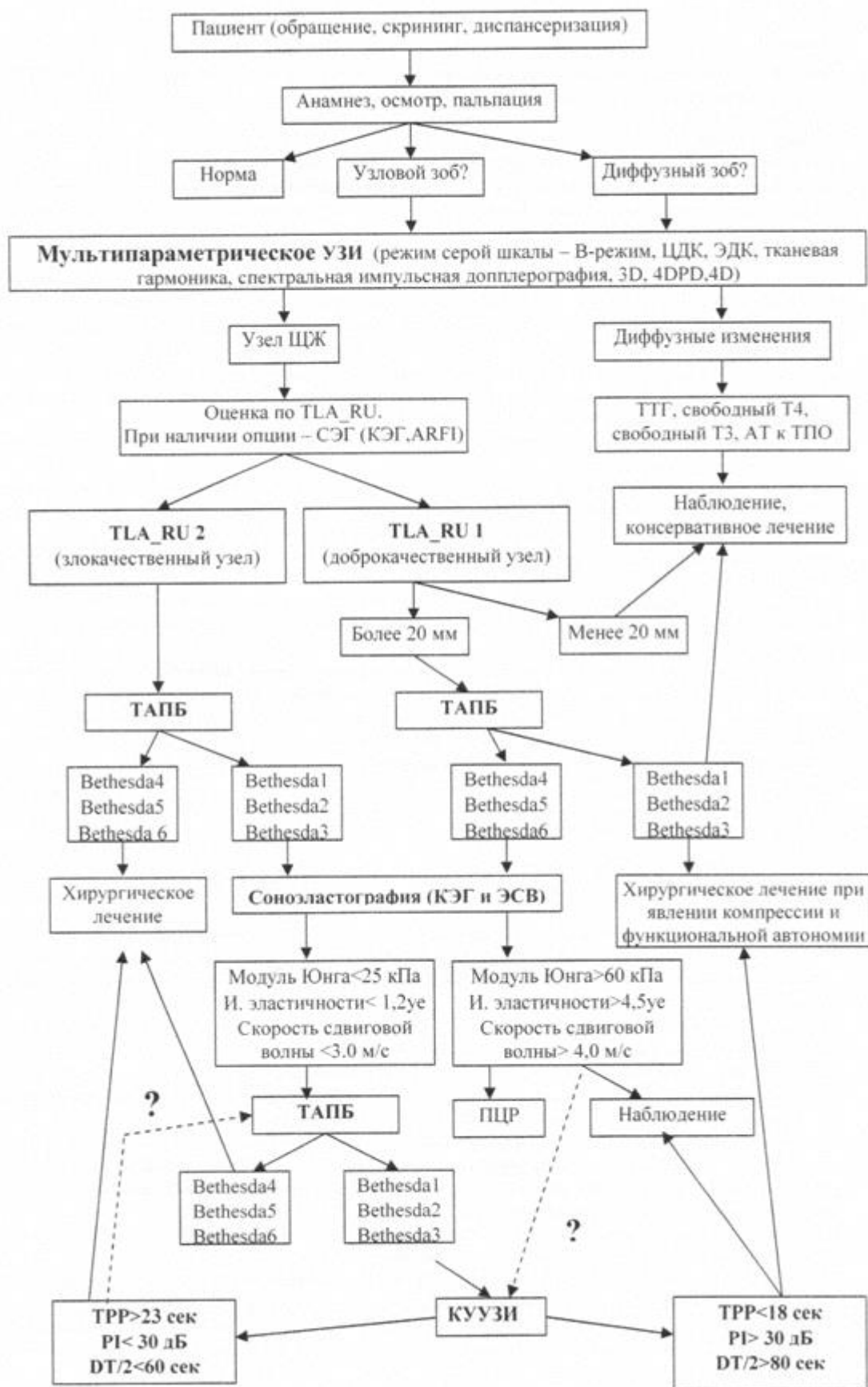


Рисунок 6 – Диагностический алгоритм узловых заболеваний ЩЖ

партисипативность, превентивность. В основе его лежит применение мультипараметрического УЗИ с использованием его различных опций в зависимости от этапа исследования и решаемой задачи. Принципиальным отличием его от других алгоритмов является применение оригинальной системы оценки ультразвуковых изображений узловых образований ЩЖ (TLA_RU), а также включение в него инновационных методов СЭГ и КУУЗИ. В алгоритме предусмотрена и определена возможность обследования пациента на начальном этапе с любого специалиста и любой методикой. Маршрутизация сформирована так, чтобы время от начала обследования и выявления изменений в ЩЖ до постановки диагноза было минимальным. Это достигается за счет использования полного спектра методик мультипараметрического УЗИ, включение которых в обследование проводится по необходимости.

Ключевым элементом алгоритма является мультипараметрическое УЗИ. На данном этапе перед специалистом УЗИ стоят конкретные задачи – выявление диффузных изменений или узлов ЩЖ. При выявлении узлов ЩЖ помимо определения их числа, размеров и локализации принципиальным является их описание с указанием признаков, позволяющих ранжировать узлы ЩЖ с позиции онкологической настороженности и формирования показаний к ТАПБ. Согласно стратификации риска наличия РЩЖ по результатам мультипараметрического УЗИ все узловые заболевания ЩЖ делятся на две группы: TLA_RU1 (доброкачественные узлы) и TLA_RU2 (злокачественные узлы).

При подозрении на наличие РЩЖ (TLA_RU2) ТАПБ является обязательной. Заключение цитологии даются по классификации TBSRTC–Bethesda. Получение оценок Bethesda 1, Bethesda 2 и Bethesda 3, противоречащих анализу мультипараметрического УЗИ (TLA_RU2), является основанием для продолжения исследования, включая КЭГ и ARFI (если они не были выполнены на первом этапе) и КУУЗИ. Пациентам с TLA_RU1 (доброкачественные узлы) ТАПБ при узлах менее 20 мм выполнять не обязательно. При узлах TLA_RU1 с размерами более 20 мм выполнение ТАПБ является обязательным при планировании оперативных вмешательств.

Результаты ТАПБ Bethesda 4, Bethesda 5 и Bethesda 6, не совпадающие с градацией TLA_RU1, являются показанием для уточняющего исследования с применением КЭГ или ARFI при отсутствии информации о их проведении на первом этапе.

При СЭГ учитывается исходная оценка по системе TLA_RU. Если при выполнении КЭГ у пациента с узлом TLA_RU2 получено сине-фиолетовое окрашивание, индекс жесткости более 3 баллов, модуль Юнга более 60 кПа, а индекс эластичности (strain-ratio) более 4,5 у.е., то необходимо повторное выполнение ТАПБ (желательно из наиболее «жестких» участков) для уточнения морфологического строения узла. При проведении ARFI подобное же решение принимается при показателе скорости сдвиговой волны более 4,0 м/с.

В результате селекции наиболее сложные в диагностическом плане узлы ЩЖ становятся объектом исследования КУУЗИ. Это узлы, имеющие признаки TLA_RU2, у которых при двукратном цитологическом исследовании не получено подтверждения о наличии онкопроцесса. В ранжировании TBSRTC–Bethesda категории Bethesda 1 и Bethesda 3 являются наиболее проблемными (не дают ответ о морфологической природе узла ЩЖ). Проведение КУУЗИ может быть определяющим при выборе тактики. При показателях КУУЗИ: $TPP > 23$ с, $PI < 30$ дБ и $DT/2 < 60$ с – предпочтительнее радикальное лечение, так как эти параметры более соответствуют опухолям ЩЖ. При показателях КУУЗИ: $TPP < 18$ с, $PI > 30$ дБ и $DT/2 > 80$ с – избирается тактика, применяемая при доброкачественных узлах ЩЖ.

Представленный оригинальный алгоритм охватывает все варианты узловой патологии ЩЖ. Он позволяет проводить дифференциальную диагностику на дооперационном этапе за счет использования инновационных высокоинформативных технологий и дает возможность формирования индивидуальной лечебной тактики. Принципиально инновационным является базис алгоритма – система TLA_RU, служащая ключом к включению в алгоритм инновационных технологий СЭГ и КУУЗИ и дающая возможность формирования индивидуальных диагностических решений и выбора лечебной тактики.

ВЫВОДЫ

1. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование является эффективным комплексным методом первичной и уточняющей диагностики патологии щитовидной железы, позволяющим объективно формировать показания к ТАПБ. К числу признаков, имеющих наибольшую диагностическую ценность, относятся «границы» (Kruskal – Wallis test: $H = 356,1049$; $p \leq 0,001$), «микрокальцинаты» (Kruskal – Wallis test: $H = 347,8565$; $p \leq 0,001$), «высота больше ширины» (Kruskal – Wallis test: $H = 288,6860$; $p \leq 0,001$), «контуры» (Kruskal – Wallis test: $H = 215,9920$; $p \leq 0,001$).

2. Из числа мировых систем оценки ультразвуковых изображений узлов щитовидной железы наиболее эффективными являются TIRADS (чувствительность – 91,0%, специфичность – 91,4%), ARC-TI-RADS (чувствительность – 89,5%, специфичность – 96,3%) и TIRADS-K (чувствительность – 82,1%, специфичность – 97,9%), обладающие большими диагностическими возможностями.

3. Предлагаемая система оценки ультразвуковых изображений узлов щитовидной железы TLA_RU обладает хорошей чувствительностью (87,5%) и высокой специфичностью (95,7%), что является определяющим фактором при формировании показаний к ТАПБ.

4. При сравнительной оценке работы специалистов ультразвуковой диагностики, использовавших системы стратификации, оригинальная TLA_RU обеспечила более высокие показатели согласованности оценок специалистов (идентичность заключений при бессистемной фиксации ультразвуковых признаков – 77%, при использовании TIRADS – 91,2%, при использовании TLA_RU – в 96,8%), что указывает на ее преимущества при принятии решения и выборе оптимальных, наиболее демонстративных признаков, являющихся маркерами новообразований ЩЖ.

5. Комплексное использование методик соноэластографии высокоинформативно ($AUC = 0,902$, чувствительность = 91,6%, специфичность =

88,2%) и должно применяться в первую очередь при подозрении на опухолевое поражение ЩЖ.

6. Эффект «эластичности» доброкачественных узлов ЩЖ при соноэластографии объясняется слабой выраженностью стромального компонента и низким содержанием «жестких» белков (коллагенов III и IV). Для рака ЩЖ характерно высокое содержание коллагенов, связанное с особенностями метаболизма раковых клеток ЩЖ, что обеспечивает «жесткость» ткани. Ультразвуковые показатели, отражающие плотность ткани узлов щитовидной железы различного морфологического строения, имеют корреляцию с экспрессией маркеров соединительной ткани.

7. Ультразвуковое исследование с использованием контрастов является методом, дающим дополнительные возможности при дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы на основании количественной оценки кровотока. Отсутствует выраженная прямая корреляция между маркерами сосудистых изменений в опухолях ЩЖ и показателями КУУЗИ.

8. Особенности сосудистого русла и маркеры неоангиогенеза опухолей щитовидной железы различного морфологического строения имеют слабую корреляцию с показателями контраст-усиленного ультразвукового исследования.

9. Диагностический алгоритм при узловой патологии щитовидной железы, основывающийся на мультипараметрическом УЗИ с применением новой модели стратификации риска TLA_RU, позволяет четко определять показания для проведения ТАПБ, уменьшая тем самым количество неоправданных биопсий.

Графическое отражение пошагового принятия решений при диагностике узловой патологии щитовидной железы представлено на рис. 6.

Практические рекомендации

1. При описании узлового образования щитовидной железы в протоколе исследования в обязательном порядке необходимо включать оценки следующих признаков: границы, микрокальцификаты, «высота больше ширины», контуры, форма, наличие ободка Halo, эхоструктура,

макрокальцификаты, внетиреоидное распространение, кровоток в образовании (васкуляризация) и экзогенность.

2. По итогам обследования пациента с узловой патологией щитовидной железы специалист УЗИ не должен ставить диагноз, его задачей являются установление факта наличия узлового образования, его расположения, размеров и определение показаний к ТАПБ, что должно отражаться в протоколе исследования.

3. При выборе стратификационной системы специалист УЗИ должен руководствоваться собственным опытом и возможностями аппаратуры. При наличии только В-режима оптимальными являются система TIRADS (которая требует от специалиста хорошего знания семиотики), TLA_RU (ЭВМ система) и ARC-TIRADS (балльная оценка семиотики), а при наличии опции соноэластография – TI-RADS K.

4. При выявлении признака «высота больше ширины» обязательным является выполнение СЭГ. Показатели, указывающих на «жесткость» узла (модуль Юнга > 60 кПа, индекс эластичности $> 4,5$ у.е., скорость сдвиговой волны $> 4,0$ м/с), являются основанием для отнесения случая к градации TLA_RU2 (подозрение на РЩЖ) и проведения ТАПБ.

5. При выявлении усиления васкуляризации узла и противоречивых данных УЗИ и ТАПБ необходимо выполнение УЗИ с контрастным усилением. Показатели КУУЗИ (TTP > 23 с, PI < 30 дБ, DT/2 < 60 с) являются основанием для отнесения случая к градации TLA_RU2 (подозрение на рак щитовидной железы) и проведения ТАПБ.

6. При заключении TLA_RU1 биопсия узла щитовидной железы не является обязательной, решение о ее выполнении принимает эндокринолог. В частности, ТАПБ показана при подготовке к малоинвазивным вмешательствам и хирургическому лечению. При заключении УЗИ TLA_RU2 биопсия узла щитовидной железы является обязательной.

7. При несоответствии цитологического исследования данным УЗИ решение по лечению принимается онкологом в рамках Клинических рекомендаций по лечению узлового зоба и рака щитовидной железы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Семенов В.Д., **Сверчкова Л.А.**, Павлова Ю.Н. Ультразвуковая диагностика узловых образований щитовидной железы // Радиология 2006: материалы VII Всерос. науч. форума. – М., 2006. – С. 216–217.
2. Семенов В.Д., Алексеев С.В., **Сверчкова Л.А.**, Павлова Ю.Н. Ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Оптимизация и стандартизация современных лучевых исследований заболеваний и механических повреждений внутренних органов и систем организма: межвузов. сб. науч. тр. – Казань, 2006. – С. 69–72.
3. Семенов В.Д., **Сверчкова Л.А.**, Павлова Ю.Н., Александрова Г.А. Автономно функционирующие узлы щитовидной железы в аспекте лучевой диагностики // Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов. – М., 2007. – С. 452–453.
4. Семенов В.Д., **Сверчкова Л.А.**, Алексеев С.В., Павлова Ю.Н., Яшина И.Н. Диагностика узловых образований щитовидной железы по данным ультразвуковых исследований // Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов. – М., 2007. – С. 443–444.
5. Семенов В.Д., **Сверчкова Л.А.**, Павлова Ю.Н., Александрова Г.А. Ультразвуковая характеристика автономно функционирующих узлов щитовидной железы // Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов. – М., 2007. – С. 450–451.
6. **Сверчкова Л.А.**, Семенов В.Д., Яшина И.Н. Ультразвуковое исследование первичного рака щитовидной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 4. – С. 98.
7. **Сверчкова Л.А.**, Семенов В.Д. Ультразвуковое исследование в диагностике узловых образований щитовидной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 4. – С. 98–99.
8. **Сверчкова Л.А.**, Семенов В.Д. Комплексная ультразвуковая диагностика рака щитовидной железы // Невский радиологический форум 2009: сб. науч. работ. – СПб., 2009. – С. 472.

9. **Сверчкова Л.А., Семенов В.Д.** Ультразвуковое исследование в диагностике узловых образований щитовидной железы // Невский радиологический форум 2009: сб. науч. работ. – СПб., 2009. – С. 472–473.

10. Семенов В.Д., **Сверчкова Л.А.,** Павлова Ю.Н., Александрова Г.А. Автономно функционирующие узлы щитовидной железы в аспекте лучевой диагностики // Невский радиологический форум 2009: сб. науч. работ. – СПб., 2009. – С. 476–477.

11. **Тимофеева Л.А., Семенов В.Д.** Комплексная ультразвуковая диагностика рака щитовидной железы // Радиология – 2010: материалы IV Всерос. национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов. – М., 2010 // Медицинская визуализация. – 2010. – Спец. выпуск. – С. 451–452.

12. **Тимофеева Л.А., Семенов В.Д., Тухбатуллин М.Г.** Опыт ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы // **Казанский медицинский журнал.** – 2010. – Т. ХСІ, № 5. – С. 707–712.

13. **Тимофеева Л.А.** Комплексная лучевая диагностика автономно функционирующих узлов щитовидной железы. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2011. – 96 с.

14. **Тимофеева Л.А.** Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы // **Казанский медицинский журнал.** – 2012. – Т. ХСІІІ, № 1. – С. 103–107.

15. **Тимофеева Л.А.** Комплексное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография в диагностике очаговой патологии щитовидной железы // **Казанский медицинский журнал.** – 2012. – Т. ХСІІІ, № 3. – С. 484–487.

16. **Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н., Быкова А.В.** Роль комплексного ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2012. – Т. 2, № 2. – Прил. – С. 581–582.

17. **Тимофеева Л.А.,** Диомидова В.Н., Воропаева Л.А., Быкова А.В., Алешина Т.Н. Сравнение диагностической ценности лучевых методов

визуализации при узловых образованиях щитовидной железы // **Медицинский альманах.** – 2012. – № 4 (23). – С. 120–123.

18. **Тимофеева Л.А.** Значение методов лучевой визуализации в предоперационной диагностике узловой патологии щитовидной железы // **Практическая медицина.** – 2012. – № 5 (60). – С. 49–52.

19. **Тимофеева Л.А.** Лучевая диагностика в онкопатологии щитовидной железы // **Вестник Чувашского университета.** – 2012. – № 3. – С. 535–537.

20. **Тимофеева Л.А.,** Алешина Т.Н., Быкова А.В. Комплексная ультразвуковая диагностика узловых образований щитовидной железы // Внутренние болезни – современные технологии диагностики, лечения и реабилитации: материалы науч.-образ. конф., посвященные 45-летию Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. – С. 199–201.

21. **Тимофеева Л.А.** Значение ультразвукового исследования, тонкоигольной аспирационной биопсии и двухиндикаторной сцинтиграфии в предоперационной диагностике рака щитовидной железы // **Медицинский альманах.** – 2012. – № 5 (24). – С. 217–220.

22. **Тимофеева Л.А.** Сравнительная характеристика методов двухиндикаторной сцинтиграфии и комплексного ультразвукового исследования при узловой патологии щитовидной железы // **Практическая медицина.** – 2012. – № 6 (61). – С. 100–102.

23. **Тимофеева Л.А.,** Диомидова В.Н., Воропаева Л.А., Быкова А.В., Алешина Т.Н. Критический анализ лучевых методов исследования при узловой патологии щитовидной железы // **Здравоохранение Чувашии.** – 2012. – № 4. – С. 89–93.

24. **Тимофеева Л.А.,** Алешина Т.Н., Максимова А.В. Роль комплексного ультразвукового исследования в оценке первичного рака щитовидной железы в дооперационном периоде // **Вестник Чувашского университета.** – 2013. – № 3. – С. 540–545.

25. Тимофеева Л.А., Максимова А.В., Алешина Т.Н. Ранняя лучевая диагностика непальпируемых узлов щитовидной железы // **Вестник Чувашского университета.** – 2013. – № 3. – С. 546–548.

26. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н., Максимова А.В. Роль комплексного ультразвукового исследования в оценке первичного рака щитовидной железы в дооперационном исследовании // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3, № 2. – Прил. – С. 27–28.

27. Тимофеева Л.А., Максимова А.В., Алешина Т.Н. Сравнительная характеристика методов двухиндикаторной сцинтиграфии и комплексного ультразвукового исследования при узловой патологии щитовидной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3, № 2. – Прил. – С. 28–29.

28. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография в диагностике узловой патологии щитовидной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т. 3, № 2. – Прил. – С. 26–27.

29. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. Лучевая диагностика непальпируемых узлов щитовидной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т. 3, № 2. – Прил. – С. 27–28.

30. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. Особенности ультразвукового исследования и компьютерной томографии в диагностике узловой патологии щитовидной железы // **Вестник Чувашского университета.** – 2014. – № 2. – С. 374–377.

31. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. Комплексная лучевая диагностика узловой патологии щитовидной железы // Современные концепции научных исследований: сб. науч. работ IV Междунар. науч.-практ. конф. – М., 2014. – Ч. 4, № 6. – С. 7–8.

32. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. Диагностическое значение методов лучевой диагностики в выявлении узлов щитовидной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2015 – Т. 5, № 2. – Прил. – С. 15–16.

33. **Тимофеева Л.А.**, Алешина Т.Н. Возможности комплексного ультразвукового обследования пациентов в ранней диагностике рака щитовидной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4. – С. 170–171.

34. **Тимофеева Л.А.**, Алешина Т.Н. Ультразвуковая дифференциальная диагностика тиреоидной патологии на догоспитальном этапе // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4. – С. 171.

35. **Тимофеева Л.А.**, Алешина Т.Н. Современные аспекты лучевой диагностики злокачественных образований щитовидной железы // MEDICUS. – 2015. – № 6 (6). – С. 91–93.

36. **Тимофеева Л.А.**, Алешина Т.Н. Бурцев А.К., Яшина И.Н. Комплексная лучевая диагностика рака щитовидной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. – Т. 6, № 2. – Прил. – С. 17.

37. **Тимофеева Л.А.**, Алешин Т.Н. Применение комплексной ультразвукографии и ОФЭКТ/КТ в диагностике тиреоидной патологии на догоспитальном этапе // Теоретические и прикладные аспекты современной науки: сб. науч. тр. XVI Междунар. науч.-практ. конф. (г. Белгород, 30 июля 2016 г.) // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 7-3. – С. 38–41.

38. **Тимофеева Л.А.**, Алешина Т.Н. Диагностическая значимость методов лучевой визуализации при узловой патологии щитовидной железы в до- и послеоперационном периоде [Электронный ресурс] // Acta Medica Eurasica. – 2016. – № 4. – С. 31–35. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2016/4/6>.

39. **Тимофеева Л.А.**, Алешина Т.Н. Опыт применения современных методов лучевой визуализации в ранней диагностике рака щитовидной железы по Чувашской Республике [Электронный ресурс] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2017. – № 1; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26069>.

40. **Тимофеева Л.А.**, Алешина Т.Н. Информативность мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике рака щитовидной

железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т. 7, № 2. – Прил. – С. 30.

41. **Тимофеева Л.А.,** Алешина Т.Н. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование и ОФЭКТ/КТ в дифференциальной диагностике тиреоидной патологии на догоспитальном этапе // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т. 7, № 2. – Прил. – С. 31.

42. **Тимофеева Л.А.,** Алешина Т.Н. Применение системы TI-RADS в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы в Чувашской Республике // **Казанский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 98, № 4. – С. 632–636.

43. **Тимофеева Л.А.,** Алешина Т.Н. Диагностическая значимость классификации TI-RADS в диагностике рака щитовидной железы в Чувашской Республике // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 4. – С. 529.

44. **Тимофеева Л.А.,** Алешина Т.Н., Пузырева Е.В., Лаврентьева А.Н. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в ранней дооперационной диагностике онкопатологии щитовидной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 4. – С. 529–530.

45. **Тимофеева Л.А.,** Алешина Т.Н. Возможности мультипараметрического ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике автономно функционирующих узлов щитовидной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 4. – С. 529.

46. **Тимофеева Л.А.,** Алешина Т.Н. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы на основе системы TI-RADS [Электронный ресурс] // Acta Medica Eurasica. – 2017. – № 4. – С. 37–44. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2017/4/6>.

47. Сенча А.Н., Сенча Е.А., Пеняева Э.И., Федоткина Е.П., Бикеев Ю.В., **Тимофеева Л.А.** Ультразвуковые контрасты в эхографии // **Практическая медицина.** – 2018. – № 1 (112). – С. 74–80.

48. **Тимофеева Л.А.,** Алешина Т.Н. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением новой модели стратификации риска

для узлов щитовидной железы по Чувашской Республике // Здравоохранение Чувашии. – 2018. – № 2. – С. 29–36.

49. **Тимофеева Л.А.,** Сенча А.Н. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением классификации TI-RADS в определении диагностической тактики при тиреоидных узловых образованиях // **Практическая медицина.** – 2018. – № 1 (112). – С. 134–139.

50. **Тимофеева Л.А.,** Алешина Т.Н. Возможности мультипараметрического УЗИ с применением классификации TI-RADS в дифференциальной диагностике узловых тиреоидных образований // Радиология – 2018: материалы XII Всерос. национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 22–24 мая 2018 г.). – М., 2018. – С. 18–19.

51. **Тимофеева Л.А.,** Алешина Т.Н. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике онкопатологии щитовидной железы // Радиология – 2018: материалы XII Всерос. национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 22–24 мая 2018 г.). – М., 2018. – С. 19.

52. **Тимофеева Л.А.** Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2018. – 180 с.

53. **Тимофеева Л.А.** Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018663885 «Программа для оценки узловых новообразований щитовидной железы» от 16.08.2018 г.

54. **Тимофеева Л.А.** Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018621306 «База данных больных раком щитовидной железы, отражающая статистику больных с определенными вариантами ультразвуковых изменений узловых образований щитовидной железы, обратившихся за медицинской помощью в Автономное учреждение «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства Здравоохранения Чувашской Республики» (АУ «РКОД» МЗ ЧР) от 06.11.2018 г.

55. **Тимофеева Л.А.** Заявка на изобретение № 2018147796 «Способ прогнозирования эффективности ультразвуковой диагностики при узловых новообразованиях щитовидной железы» от 29 декабря 2018 г.

56. **Тимофеева Л.А.** Приоритетность методов лучевой диагностики при верификации патологий щитовидной железы // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2019. – № 1. – С. 227–233.

57. **Тимофеева Л.А., Шубин Л.Б.** Экспертная оценка стратификационной системы диагностики узловой патологии щитовидной железы // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2019. – № 1. – С. 48–56.

58. **Тимофеева Л.А.** Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019610616 «Программа для оценки риска малигнизации узловых новообразований и раков щитовидной железы на основе ультразвуковой эластометрии» от 15.01.2019 г.

59. **Тимофеева Л.А.** Заявка на изобретение № 2019101445 «Способ прогнозирования эффективности соноэластографии в диагностике узловых новообразований щитовидной железы» от 18 января 2019 г.

60. **Тимофеева Л.А.** Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019612552 «Программа ультразвуковой оценки вероятности злокачественности узловых новообразований щитовидной железы на основе контрастного усиления» от 22.02.2019 г.

61. **Тимофеева Л.А.** Заявка на изобретение № 2019106081 «Способ ультразвуковой оценки вероятности злокачественности узловых новообразований щитовидной железы на основе контрастного усиления» от 04 марта 2019 г.

62. **Тимофеева Л.А.** Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019 «Программа мультипараметрического ультразвукового оценивания узловых образований щитовидной железы» от 24.04.2019 г.

63. **Тимофеева Л.А., Тухбатуллин М.Г., Алешина Т.Н.** Возможности ультразвуковой эластографии в диагностике узловых новообразований щитовидной железы // Радиология – 2019: материалы XIII Всерос. национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 28–30 мая 2019 г.). – М., 2019. – С. 11–12.

64. **Тимофеева Л.А.**, Тухбатуллин М.Г., Алешина Т.Н. Значение системы TI-RADS в оценке риска малигнизации узловых новообразований щитовидной железы // Радиология – 2019: материалы XIII Всерос. национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 28–30 мая 2019 г.). – М., 2019. – С. 12–13.

65. Sencha A.N., Patrunov Yu.N., Pavlovich S.V., **Timofeyeva L.A.**, Tukhbatullin M.G., Smetnik A.A. Current State of the Problem of Thyroid Diseases: Principles and Technology of Thyroid Ultrasound // Thyroid Ultrasound From Simple to Complex / Ed. by: A.N. Sencha, Y.N. Patrunov. – Springer Nature Switzerland AG, 2019. – P. 1–38. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-14451-7_1.

66. Patrunov Yu.N., Sencha A.N., Sencha E.A., Peniaeva E.I., **Timofeyeva L.A.**, Tukhbatullin M.G. Ultrasound Image of the Normal Thyroid Gland // Thyroid Ultrasound From Simple to Complex / Ed. by: A.N. Sencha, Y.N. Patrunov. – Springer Nature Switzerland AG, 2019. – P. 39–52. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-14451-7_2.

67. Patrunov Yu.N., Sencha A.N., Sencha E.A., **Timofeyeva L.A.**, Peniaeva E.I. Ultrasound Diagnosis in Diffuse Thyroid Diseases // Thyroid Ultrasound From Simple to Complex / Ed. by: A.N. Sencha, Y.N. Patrunov. – Springer Nature Switzerland AG, 2019. – P. 65–86. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-14451-7_4.

68. Sencha A.N., Patrunov Yu.N., Peniaeva E.I., **Timofeyeva L.A.**, Tukhbatullin M.G., Sencha E.A. Ultrasound Diagnosis in Benign Thyroid Lesions // Thyroid Ultrasound From Simple to Complex / Ed. by: A.N. Sencha, Y.N. Patrunov. – Springer Nature Switzerland AG, 2019. – P. 87–103. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-14451-7_5.

69. Sencha A.N., Sencha E.A., Patrunov Yu.N., Aleksandrov Yu.K., Tukhbatullin M.G., Peniaeva E.I., **Timofeyeva L.A.** Ultrasound Diagnosis of Thyroid Carcinoma // Thyroid Ultrasound From Simple to Complex / Ed. by: A.N. Sencha, Y.N. Patrunov. – Springer Nature Switzerland AG, 2019. – P. 105–129. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-14451-7_6.

70. **Timofeyeva L.A.**, Sencha E.A., Aleksandrov Yu.K., Sencha A.N., Tukhbatullin M.G. TIRADS Classification as a Malignancy Risk Stratification System // Thyroid Ultrasound From Simple to Complex / Ed. by: A.N. Sencha, Y.N. Patrunov. – Springer Nature Switzerland AG, 2019. – P. 131–145. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-14451-7_7.

71. Peniaeva E.I., Sencha A.N., Patrunov Yu.N., **Timofeyeva L.A.**, Tukhbatullin M.G. Main Challenges and Pitfalls in Thyroid Ultrasound // Thyroid Ultrasound From Simple to Complex / Ed. by: A.N. Sencha, Y.N. Patrunov. – Springer Nature Switzerland AG, 2019. – P. 243–251. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-14451-7_13.

72. Сенча А.Н., Сенча Е.А., Пеняева Э.И., **Тимофеева Л.А.** Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Шаг за шагом. От простого к сложному. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 208 с.

73. Sencha A.N., Patrunov Y.N., **Timofeeva L.A.** Thyroid Ultrasound From Simple to Complex. – Springer Nature Switzerland AG, 2019. – 256 p.

74. **Тимофеева Л.А.**, Тухбатуллин М.Г., Сенча А.Н. Ультразвуковая эластография в дифференциальной диагностике узловой патологии щитовидной железы // **Кубанский научный медицинский вестник**. – 2019. – Т. 26, № 4. – С. 45–55.

75. **Тимофеева Л.А.**, Сенча А.Н., Тухбатуллин М.Г., Шубин Л.Б. Современные аспекты ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы // **Российский электронный журнал лучевой диагностики**. – 2019. – 9 (3). – С. 30–40.

76. **Тимофеева Л.А.**, **Шубин Л.Б.** Обоснование применения соноэластографии при узловой патологии щитовидной железы // **Вестник рентгенологии и радиологии**. – 2019. – № 100(5). – С. 242–246. – DOI: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-3-242-246>.

Список сокращений

ДИ – диагностическая эффективность

95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал

ИГХ – иммуногистохимический метод

КУУЗИ – ультразвуковое исследование с контрастным усилением

КЭГ – компрессионная эластография

МКАТ – моноклональные антитела

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РЩЖ – рак щитовидной железы

СЭГ – соноэластография

ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЩЖ – щитовидная железа

ЭД – энергетический доплер

ЭКП – эхоконтрастный препарат

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

ЭСВ – эластография сдвиговой волны

AACE/ACE-AME – American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association (Американская ассоциация клинических эндокринологов и Европейская тиреоидологическая ассоциация)

ATA – American Thyroid Association (Американская тиреоидологическая ассоциация)

ARFI – Acoustic Radiation Force Impulse

БТА – British Thyroid Association (Британская тиреоидная ассоциация)

CEUS – Contrast Enhanced Ultrasound

ROC – Receiver Operating Characteristic

TBSRTC – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

TIRADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System

EU-TIRADS – European TIRADS

ARC-TI-RADS – American College of Radiology TIRADS

TI-RADS K – Korean TIRADS