

На правах рукописи

**НОВОСАД
СОФЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ
СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У
ПАЦИЕНТОВ С УЗЛОВЫМ ЗОБОМ**

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель -

д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор

Петунина Нина Александровна

Официальные оппоненты:

Трошина Екатерина Анатольевна - д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;

Бирюкова Елена Валерьевна - д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «08» сентября 2021г, в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38 и на сайте организации <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Узловой зоб – это собирательное понятие, объединяющее очаговые поражения щитовидной железы (ЩЖ) с различными патоморфологическими изменениями, которые могут быть представлены кистами, коллоидными узлами, доброкачественными или злокачественными опухолями. Распространенность рака щитовидной железы среди узлового зоба составляет около 5–10% [Дедов И.И., 2016]. За последние три десятилетия во всем мире отмечается увеличение выявляемости рака щитовидной железы (РЩЖ) в два-три раза [B. Roman, L.Morris, L.Davies, 2017]. Кроме того, отмечаются высокие показатели запущенности при диагностике новообразований щитовидной железы: 17,9% опухолей выявлены на поздних стадиях (III-IV стадия) [А.Д. Каприн, В.В. Стравинский, А.О. Шахзадова, 2020]. Несмотря на большое количество диагностических методов, используемых в тиреодологии, ни один из них не может достоверно дифференцировать доброкачественное образование от злокачественного на дооперационном этапе. Ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ ЩЖ) – наиболее доступный метод диагностики, позволяющий выявить наличие узловых образований у пациента, оценить динамику патологического процесса, определить показания для проведения тонкоигльной аспирационной пункционной биопсии узла щитовидной железы (ТАПБ). Однако данный метод остается операторозависимым и требует стандартизации диагностического алгоритма. Тонкоигльная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) и цитологическое исследование пунктата являются золотым стандартом для диагностики РЩЖ, но до 25% результатов ТАПБ являются диагностически неинформативными (категория TBSRSTC I). Пациенты с недиагностическим результатом ТАПБ в большинстве случаев подвергаются повторным пункциям и, в некоторых случаях, диагностической тиреоидэктомии с сопутствующим риском послеоперационных осложнений.

Таким образом, существует необходимость дальнейшей оптимизации диагностических алгоритмов у пациентов с узловым зобом.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время изучается возможность создания систем стратификации риска, которые наряду с УЗИ ЩЖ могли бы более точно предсказать вероятность злокачественного образования у пациента с узловым зобом и более чётко определить показания для инвазивных методов диагностики, что особенно важно для некоторых групп пациентов, таких как беременные женщины, пожилые или ослабленные пациенты. Используемые модели стратификации риска РЩЖ, как правило, основаны исключительно на ультразвуковых характеристиках узловых образований. Основной является система TIRADS и ее модификации: EU-TIRADS [G.Russ, 2016], ACR-TIRADS [F.Tessler, W.Middleton et al, 2017], K-TIRADS [J. H. Shin, 2016].

Для более полной и качественной оценки злокачественного потенциала каждого узла необходимо изучение предикторов развития РЩЖ. Среди предполагаемых факторов риска РЩЖ рассматривают: семейный анамнез рака щитовидной железы [[M.Xing, 2013], воздействие ионизирующего излучения [G.Thomas, 2018], повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [L.Gorbert, A.de Cristo, C.Faccin, 2017], мужской пол, возраст менее 30 лет или старше 60 лет.

В 2013 г. Nixon I. предложил номограмму, основанную на оценке 8 диагностических факторов из числа клинических и лабораторно-инструментальных параметров с применением балльной системы, позволяющую соотнести итоговую сумму баллов с вероятностью наличия РЩЖ. Широкого распространения данная модель не получила.

Исследователями Witczak J. 2016 была предложена прогностическая модель, основанная на использовании независимых предикторов злокачественности: уровень ТТГ, возраст, пол, ультразвуковые характеристики: неровные границы, наличие микрокальцинатов, эхогенность. Особенно удобно

использовать эту модель у пациентов с неопределёнными результатами цитологии или там, где инвазивные методы менее предпочтительны. Однако, данная модель разработана в условиях достаточного йодного обеспечения и не может быть применима в условиях йодного дефицита.

В настоящее время изучается роль инсулинорезистентности в развитии злокачественных новообразований, в том числе и рака щитовидной железы [R. Malaguarnera, 2017].

Анализ литературных данных позволил сформулировать идею разработки комплексной модели стратификации риска РЩЖ, включающей как ультразвуковые, так и клинико-лабораторные показатели.

Цель исследования

Создать модель стратификации риска рака щитовидной железы с использованием клинико-лабораторных и ультразвуковых методов диагностики в ходе дифференциально-диагностического поиска у пациентов с узловым зобом.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты УЗИ ЩЖ по шкале TIRADS, оценить динамику перехода узловых образований из одной категории в другую
2. Оценить результаты ТАПБ узлов ЩЖ, имеющих признаки злокачественности и определить корреляцию результатов TIRADS с системой Bethesda (TBSRTC) и гистологическим диагнозом.
3. Выявить факторы риска развития РЩЖ у пациентов с узловым зобом и определить корреляцию пола, возраста, уровня ТТГ, маркеров инсулинорезистентности с TIRADS, TBSRTC, результатами гистологического исследования.
4. Оценить роль инсулинорезистентности в развитии и течении РЩЖ.
5. Рассчитать математическую модель стратификации риска РЩЖ у пациентов с узловым зобом.

Научная новизна

Изучена роль TIRADS в оптимизации диагностики и ведения пациентов с узловой патологией ЩЖ в условиях одного медицинского центра в реальной клинической практике, показана эффективность классификации в дифференциальной диагностике синдрома узлового зоба.

Показана роль биохимических маркеров инсулинорезистентности, в том числе триглицеридов, как предикторов более агрессивного течения злокачественных образований ЩЖ.

Показана связь между полом, возрастом пациентов, уровнем ТТГ и риском развития РЩЖ с узловым зобом.

В процессе исследования создана комплексная прогностическая модель стратификации риска РЩЖ, позволяющая с высокой чувствительностью и специфичностью оценить риск злокачественности узлового образования ЩЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования могут стать теоретической основой оптимизации диагностики и лечения узлового зоба у взрослых и быть рекомендованы к использованию при создании отечественного консенсуса и/или клинических рекомендаций по диагностике и лечению узлового зоба.

Данные по оценке эффективности использования ультразвуковой классификации TIRADS и соответствия ее результатам цитологического и гистологического заключений, помогут шире внедрить эти стандартизированные подходы в реальную клиническую практику, улучшить преемственность между врачами разных специальностей в диагностике и лечении синдрома узлового зоба.

При создании модели стратификации риска РЩЖ впервые были включены параметры инсулинорезистентности и локализация узлового образования. Созданная на основании полученных данных комплексная

прогностическая модель стратификации риска РЦЖ может помочь в улучшении дифференциальной диагностики узлового зоба, оптимизации динамического наблюдения за пациентами с узловыми образованиями ЩЖ, уменьшению количества необоснованных оперативных вмешательств на ЩЖ, улучшению качества жизни пациентов.

Методология и методы исследования

Для выполнения исследовательской работы и решения поставленных задач с учетом теоретической базы, был применен комплексный методологический подход с использованием анамнестического, клинического, инструментального методов. На основании научного анализа отечественной и зарубежной библиографии была конструирована исследовательская деятельность.

Объект исследования: пациенты с узловыми образованиями ЩЖ. Предмет исследования: метод прогнозирования наличия РЦЖ у пациентов с узловым зобом, основанного на комплексной оценке ультразвуковых, биохимических и клинических признаков. Гипотеза исследования: система TIRADS и комплексная прогностическая модель с использованием биохимических, ультразвуковых и клинических маркеров улучшает дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных образований при синдроме узлового зоба.

Положения, выносимые на защиту

1. Система TIRADS коррелирует с системой Bethesda (TBSRTC) и результатами гистологического исследования послеоперационного материала, имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике РЦЖ у лиц с узловым зобом.
2. Уровень ТТГ, возраст и пол пациента являются факторами риска злокачественности у пациентов с узловым зобом и могут быть использованы в комплексной дифференциальной диагностике. Инсулинорезистентность может быть фактором риска более агрессивного течения РЦЖ.

3. Предложенная прогностическая модель, включающая комплекс биохимических, ультразвуковых и клинических маркеров может быть более эффективна в стратификации риска РЩЖ у пациентов с узловым зобом, чем оценка отдельных признаков.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Оценка эффективности прогностических моделей стратификации риска рака щитовидной железы у пациентов с узловым зобом» соответствует формуле специальности 14.01.02-Эндокринология и области исследования: п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции».

Внедрение результатов диссертационной работы

Данные, полученные в диссертационной работе внедрены в практику работы ФГБУ Поликлиника №2 УДП РФ (Акт внедрения от 01.09.2020), отделений эндокринологии ГКБ №67 им. Ворохобова (Акт внедрения от 14.10.2020), а также в лекционный курс кафедры эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета (Акт внедрения от 21.09.2020).

Личный вклад соискателя

Соискателем проведен поиск литературы в отечественных и зарубежных источниках, сформулирована проблема и научная идея диссертационной работы. Осуществлен подбор исследовательского материала в течение 3 лет в ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ. Выполнены лабораторные и инструментальные методы исследования, проведен статистический анализ полученных результатов. Автором представлены аргументированные выводы и практические рекомендации на основе

результатов исследования, что согласуется с задачами и целью диссертационной работы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Проведение диссертационной работы одобрено локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 09-18 от 11.10.2018). Апробация работы состоялась на кафедре эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России 09.09.2020. Результаты диссертационной работы представлены на следующих мероприятиях: 20th European Congress of Endocrinology (22.05.2018, Барселона), 41nd Annual Meeting of the European Thyroid Association (17.09.2018, Нью-Касл), международный медицинский форум «Вузовская наука. Инновации» и общероссийское научно-практическое мероприятие «Эстафета вузовской науки-2019» (победитель, 27.02.2019, Москва), VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов (23.05.2019, Москва), «Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (22.06.2019, Санкт-Петербург), 42nd Annual Meeting of the European Thyroid Association (08.09.2019, Будапешт).

Получен патент № 2725749 от 03.07.2020 «Способ прогнозирования наличия рака щитовидной железы у пациента с узловыми образованиями щитовидной железы».

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, включая одну статью в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 92 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список содержит 5 работ отечественных и 107 работ зарубежных авторов, приведен список публикаций автора, подготовленных по теме диссертации. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 15 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (ректор-академик РАН, профессор, д.м.н. П.В. Глыбочко) и в ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ (главный врач, Володина Е.В.).

Было выполнено исследование, включающее проспективный и ретроспективный этапы (рисунок 1). В проспективную часть исследования включено 6142 пациентов, которым было проведено УЗИ ЩЖ по показаниям (n-8363), ТАПБ (n-140 узлов), 13 тиреоидэктомий, клинико-лабораторные, цитологические и гистологические исследования.

В ретроспективной части исследования был проведен детальный анализ амбулаторных карт 108 пациентов, перенесших тиреоидэктомию в период с 2010 г. по 2018 г. В исследование включено 89 пациентов, чьи амбулаторные карты имели все необходимые данные. Группы пациентов со злокачественными и доброкачественными образованиями были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Были изучены протоколы УЗИ ЩЖ, клинические данные (жалобы, осмотр, семейный анамнез, антропометрия, сопутствующие диагнозы), результаты биохимического, цитологического и гистологического исследования послеоперационного материала. Кроме изучения соответствия результатов систем TIRADS и Bethesda окончательному

диагнозу, на этом этапе были изучены дополнительные факторы риска рака щитовидной железы: пол, возраст, уровень ТТГ.

Проведено отдельное исследование по изучению влияния инсулинорезистентности на риск развития РЩЖ. Были проанализированы такие параметры инсулинорезистентности как уровень глюкозы в крови, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, гликированного гемоглобина. Также оценивались клинические параметры: ИМТ, наличие в анамнезе сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе, изолированного нарушения гликемии натощак, метаболического синдрома, ожирения.

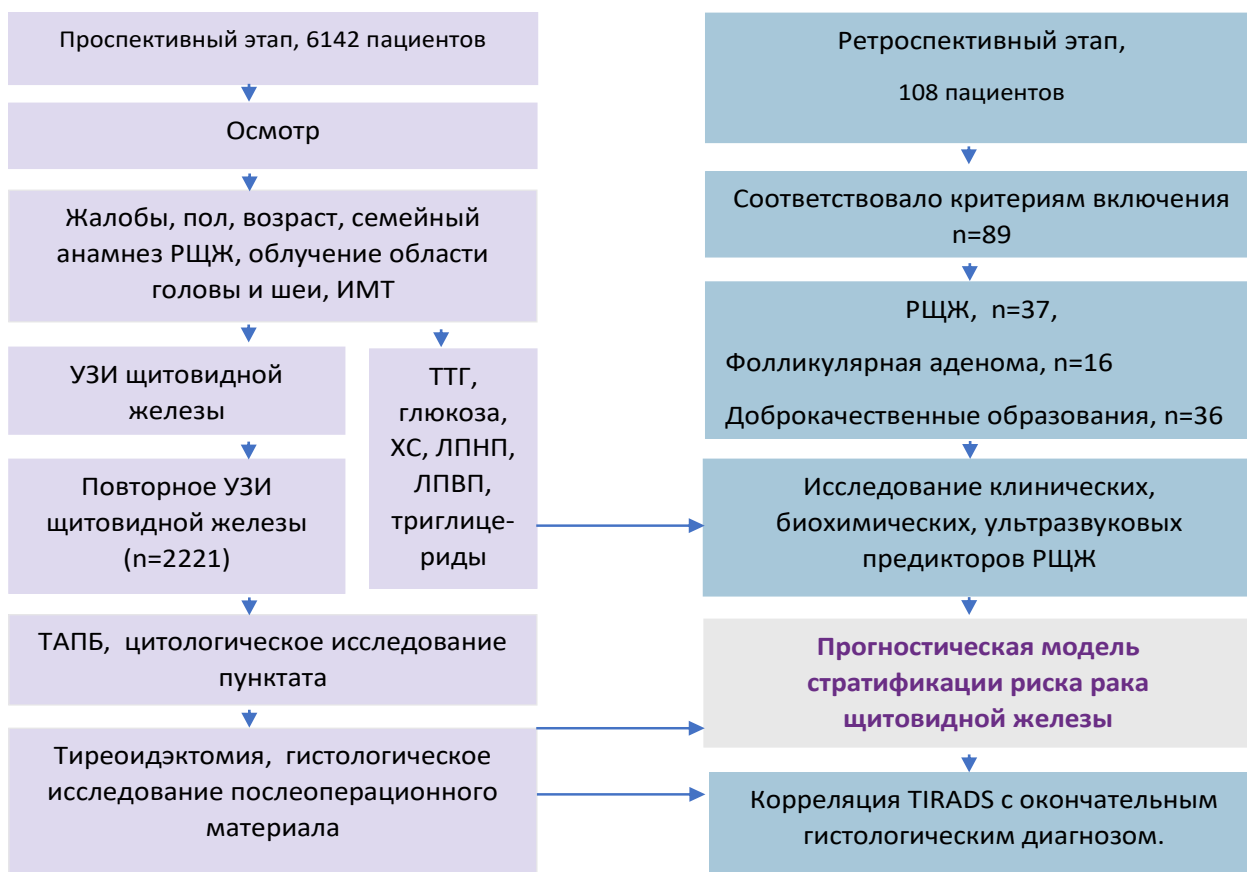


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Все ультразвуковые, гормональные, биохимические, цитологические исследования (кроме гистологического исследования послеоперационного материала) проводились на базе ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ. УЗИ ЩЖ проводилось на аппарате Voluson E8 GE линейным датчиком с частотой 11L-D. Исследование уровня ТТГ осуществлялось иммуноферментным

методом на аппарате Lasurite с помощью набора ТТГ-ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР-БЕСТ). Биохимическое исследование крови (глюкоза сыворотки крови натощак, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды) проводилось на анализаторе Konelab 20/20i фотометрическим методом с помощью набора HUMAN. ТАПБ проводилась на базе ФГБУ Поликлиника № 2 УДП РФ опытным хирургом-эндокринологом, к.м.н. под контролем уз-луча. Срочное цитологическое исследование выполнялось врачом-цитологом. Окраска препаратов – азур-эозиновой смесью (модификация Романовского – Гимза).

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 (TIBCO Software Inc.). Количественные признаки описывались с помощью среднего, стандартного отклонения, медианы и квартилей, а также минимального и максимального значений. Качественные данные представлялись в виде абсолютных частот и процентов. Для протяженных показателей был проведён анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и величины стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки независимости влияния клинических факторов на риск РЦЖ использовали логистическую регрессию. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, включали в многофакторный анализ. Коэффициенты для расчета прогностической формулы рассчитывали из линейного регрессионного анализа. Для удобства вычислений коэффициенты, полученные в регрессионном анализе, приведены к целочисленным (баллам). Внутренняя валидация проводилась с помощью бутстрэп-метода. Классификация и оценку согласия модели и реальных данных проводилось методом Хосмера – Лемешова. Классификация считалась адекватной при значении $p > 0,20$. Анализ диагностической точности тестируемой шкалы проводился путём построения характеристических кривых (ROC-кривых) для каждого диагностического критерия и вычисления площади под этими кривыми (AUC).

Результаты и обсуждение

Проспективный этап исследования

Частота и структура патологии щитовидной железы у пациентов ФГБУ Поликлиники № 2 УДП РФ

Анализ заболеваемости показал, что патология ЩЖ имеется у 22,23% лиц, обратившихся за медицинской помощью в 2016-2018гг. Структура заболеваний ЩЖ распределялась следующим образом: диффузный эутиреодный зоб 40,54%, узловой эутиреоидный зоб 11,39%, многоузловой эутиреоидный зоб 29,74%, хронический аутоиммунный тиреоидит 16,91%, многоузловой токсический зоб 0,3%, впервые выявленный рак щитовидной железы 0,4%. Патология ЩЖ чаще встречается в возрастной категории старше 60 лет (46,69%), женский пол (77,03%) преобладает на мужском полом (22,96%).

Изучение эффективности системы TIRADS

В исследование было включено 6142 пациента (женщины n = 4570, мужчины n = 1572). Повторные ультразвуковые исследования проведены 2221 пациентам. Распределение пациентов по категориям TIRADS представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по категориям TIRADS в 2016–2018 гг.

<i>Категория TIRADS</i>	<i>n, пациентов</i>	<i>%</i>
TIRADS 1	1683	20,12
TIRADS 2	6190	74,02
TIRADS 3	428	5,12
TIRADS 4	53	0,64
TIRADS 5	9	0,11
Всего	8363	100,00

Анализ данных показал, что преобладающее количество пациентов (74,02%) имели категорию TIRADS 2 (доброкачественные образования). При повторном УЗИ ЩЖ выявлена положительная динамика у 142 пациентов

(6,39%), без динамики 1982 (89,23%) пациентов, отрицательная динамика у 98 пациентов (4,41%).

Оценка соответствия категории TIRADS результатам цитологического исследования

В ходе исследования в соответствии с общепринятыми показаниями 102 пациентам проведена ТАПБ, пунктированы 140 узловых образований ЦЖ.

Таблица 2 – Распределение пациентов в соответствии с классификацией Bethesda, (TBSRTC).

Категория Bethesda	TBSRTC I	TBSRTC II	TBSRTC III	TBSRTC IV	TBSRTC V	TBSRTC VI
п, пациентов	8	107	4	7	12	2
%	6%	76%	3%	5%	9%	1%

Анализ данных показал большее количество заключений «доброкачественное образование» и значительно меньшее количество заключений «неинформативный материал» по сравнению с результатами других исследований (TBSRTC1 до 16-18%). Риск злокачественности в данной группе может достигать 9-32% по результатам гистологического исследования послеоперационного материала. Данная разница, по нашему мнению, может быть связана с особенностями организации деятельности в ФГБУ Поликлиника №2 УДП РФ и с возможностью проведения ТАПБ со срочным цитологическим исследованием, что позволяет пунктировать узловое образование необходимое количество раз до получения адекватного цитологического материала. Повторная ТАПБ проведена для всех пациентов с категорией TBSRTC 3. В группе пациентов с категорией TBSRTC 4 диагноз гистологически подтвержден в 55,6% случаев: среди них 80% окончательный диагноз соответствует фолликулярной аденоме, в 20% фолликулярному варианту папиллярного рака. Группа TBSRTC 5 составила 9%, что выше, а TBSRTC 6 – 1%, что ниже по сравнению с другими исследованиями. Отмечена корреляция системы TIRADS с системой Bethesda (TBSRTC)

($r=0,21$, $p<0,05$).

На этапе проспективного исследования было проведено 13 тиреоидэктомий. Из них $n=10$ подозрением на РЩЖ, $n=3$ с подозрением на фолликулярную неоплазию. Послеоперационное гистологическое исследование ткани узлов щитовидной железы подтвердило цитологический диагноз в 92,30 % случаев.

При анализе результатов внедрения системы TIRADS в работу лечебного учреждения, выявлено снижение количества проведенных УЗИ ЩЖ на 35% (2014 г $n = 4136$, 2018 г $n = 2688$), количество проведенных ТАПБ на 42,5% (2014 г $n = 106$, 2018 г $n = 58$), без потери диагностической ценности и количества выявленных РЩЖ в 2014 г – 4, в 2018 г – 5. Экономия составила 1 700 000 руб.

Ретроспективный этап исследования

Оценка соответствия категорий TIRADS результатам гистологического исследования

На данном этапе проведен анализ данных 89 пациентов.

Таблица 3 – Характеристика пациентов.

<i>Характеристики</i>	<i>РЩЖ</i>	<i>%</i>	<i>Фол. аденома</i>	<i>%</i>	<i>Добр. обр-е</i>	<i>%</i>
Всего	37	41,57	16	17,98	34	38,20
Мужчины	15	40,54	2	12,50	6	17,65
Женщины	22	59,46	14	87,50	28	82,35
Возраст, лет						
Минимальный	20		39		36	
Максимальный	75		75		71	
<i>Характеристики</i>	<i>РЩЖ</i>	<i>%</i>	<i>Фол. аденома</i>	<i>%</i>	<i>Добр. обр-е</i>	<i>%</i>
Средний	50,69		59,31		56,87	
Возрастные группы						
1-я: до 30 лет	2	5,41	0	0,00	0	0,00
2-я: 31–45 лет	8	21,62	1	6,25	4	11,76
3-я: 46-60 лет	22	59,46	7	43,75	17	50,00

4-я: старше 60 лет	5	13,51	8	50,00	11	32,35
Средний уровень ТТГ, мкМЕ/мл	2,02	5,46	2,31	14,44	1,19	3,50
ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл	10	27,03	4	25,00	3	8,82
Семейный анамнез РЩЖ	2	5,41	0	0,00	1	2,94
Облучение области голова/шея	5	13,51	0	0,00	1	2,94

По данным анализа доброкачественные образования в 58,82% случаев имели категорию TIRADS 2, в 29,41% категорию TIRADS 3 и лишь в 11,76% категорию TIRADS 4. В категории TIRADS 5 доброкачественные образования коллоидного происхождения выявлены не были.

Диагноз «фолликулярная аденома» по результатам гистологического исследования присвоен узловым образованиям в категории TIRADS 2 в 18,75% случаев, категории TIRADS 3 в 50% случаев и в категории TIRADS 4 в 31,25% случаев. В категории TIRADS 5 доброкачественные фолликулярные образования выявлены не были.

Рак щитовидной железы (папиллярный рак – 94,59%, фолликулярный рак – 5,41%) выявлялся в категории TIRADS 2 и выше, однако категорию TIRADS 2 имели лишь 10,81% злокачественных новообразований щитовидной железы, категорию TIRADS 3 – 13,51%, категорию TIRADS 4 – наибольшее количество раков щитовидной железы – 67,57%, категорию TIRADS 5 8,11%.

Статистический анализ показал значимую корреляционную связь между системой TIRADS и гистологическим типом узловых образований ($r = 0,517$; $p = 0,000002$), что подтверждает информативность системы TIRADS в диагностике злокачественных новообразований щитовидной железы.

Оценка клиничко-лабораторных факторов риска злокачественности у пациентов с синдромом узлового зоба

При изучении факторов риска последовательно определяли корреляционную связь между изучаемым параметром и системами TIRADS, TBSRTC, гистологическим диагнозом. Обращает на себя внимание тот факт, что многие потенциальные предикторы РЩЖ имеют неоднородную связь с диагностическими системами.

Уровень ТТГ

Корреляционный анализ не показал связи между уровнем ТТГ и категориями TIRADS ($r = 0,001$, $p = 0,9$). При проведении статистического анализа выявлены достоверные различия между средними уровнями ТТГ в категориях Bethesda.

Таблица 4 – Распределение среднего уровня ТТГ по категориям Bethesda (TBRSTC).

	<i>TBRSTC I</i>	<i>TBRSTC II</i>	<i>TBRSTC III</i>	<i>TBRSTC IV</i>	<i>TBRSTC V</i>	<i>TBRSTC VI</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	1,6	1,2	1,74	1,9	2,3	2,4	0,26	< 0,05
Доля пациентов с ТТГ > 2,5 мкМЕ/мл,	14,2%	13%	14,8%	13%	38%	50%		0,02

При анализе предоперационный уровень ТТГ при злокачественных образованиях был выше, чем при доброкачественных: 2,29 мкМЕ/мл против 1,23 мкМЕ/мл, соответственно ($r = 0,403$; $p < 0,05$). Также отмечается статически значимая корреляция уровня ТТГ > 2,5 мкМЕ/мл и РЦЖ ($r = 0,329$, $p < 0,05$).

Пол пациента

Данные различных исследований указывают на сильную корреляцию мужского пола с риском наличия РЦЖ, однако анализ показал слабую корреляционную связь, хоть и статистически значимую с TBSRTC ($r=0,217$, $p<0,05$) и гистологическим диагнозом ($r=0,211$, $p<0,05$). Корреляционная связь между риском развития рака по системе TIRADS и мужским полом отсутствует. ($r=0,107$, $p=0,0000$).

Возраст пациента

Наибольшее количество РЦЖ по данным исследования выявляется у лиц 45-60 лет. Это справедливо как для мужчин, так и для женщин. При анализе корреляционных связей с диагностическими системами возраст показал статистически значимую ассоциацию с системой TIRADS ($r=0,347$, $p=0,0000$) и окончательным диагнозом ($r=0,267$, $p<0,05$). Но не продемонстрировал

взаимосвязь между возрастом пациента и категорией TBRSTC ($r=0,224$, $p>0,05$).

Маркеры инсулинорезистентности и РЩЖ

Пациенты с РЩЖ чаще имели ожирение (42,69%), изолированную гипергликемию натощак в 11,23% случаев, метаболический синдром в 10,11% случаев, по сравнению с пациентами с доброкачественными образованиями. Нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет выявлялись в 6,74% и 5,61% случаев соответственно. Однако статистически значимую корреляцию с раком щитовидной железы показал диагноз метаболического синдрома ($r = 0,658$; $p < 0,05$). В группе РЩЖ уровень глюкозы, общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов были выше по сравнению с группами фолликулярной аденомы и доброкачественных образований.

Выявлена достоверная сильная корреляционная связь между наличием нарушения толерантности к глюкозе и прорастанием опухоли за пределы капсулы щитовидной железы и метастазированием в регионарные лимфоузлы ($r=0.691$, $p<0,05$). Кроме того показано, что пациенты, имевшие опухоль T3-4 и/или N1 в 60% случаев имели ожирение, в то время как пациенты с опухолью T1N0M0 имели ожирение лишь в 34% случаев. Таким образом, инсулинорезистентность, вероятно, не инициирует развитие опухоли, а способствует прогрессированию заболевания и более агрессивному течению.

При изучении ультразвуковых характеристик узловых образований, таких как локализация, эхогенность, структура, размеры, контуры и форма узлов, наличие микрокальцинатов, узловой кровотоков выявлено, что злокачественные образования чаще локализовались в области верхушки или перешейка щитовидной железы (40,5% против 19,3%, $p=0,037$), чаще отмечалась гипоехогенность (62,2% против 26,9%, $p=0,001$), нечеткость контуров (25,0% против 6,0%), $p=0,012$), микрокальцинаты (66,7% против 9,6%, $p=0,0001$), смешанный кровоток (73,0% и 42,3%, $p=0,004$), что в целом соответствует данным мировой литературы.

Таблица 5. Ультразвуковой паттерн узловых образований.

Ультразвуковые характеристики узла	РЦЖ	%	Фол. аденома	%	Зоб	%
Локализация:						
Перешеек	10	27,03%	4	25,00%	3	8,82%
Верхушка доли	5	13,51%	0	0,00%	3	8,82%
Средняя или нижняя часть доли	22	59,46%	12	75,00%	27	79,41%
Размеры узлов:						
Менее 10 мм	8	21,62%	2	12,50%	4	11,76%
Более 10 мм	29	78,38%	14	87,50%	30	88,24%
Высота больше ширины	10	27,03%	3	18,75%	3	8,82%
Эхогенность:						
Гипоэхогенный	23	62,16%	2	12,50%	11	32,35%
Изоэхогенный	14	37,84%	12	75,00%	23	67,65%
Гиперэхогенный	0	0,00%	2	12,50%	0	0,00%
Узловой кровоток:						
Периодулярный	7	18,92%	6	37,50%	21	61,76%
Интранодулярный	3	8,11%	0	0,00%	2	5,88%
Смешанный	27	72,97%	10	62,50%	12	35,29%
Наличие микрокальцинатов	24	64,86%	2	12,50%	2	5,88%
Контур узла:						
Четкие	26	70,27%	14	87,50%	33	97,06%
Нечеткие	9	24,32%	2	12,50%	1	2,94%
Структура узла:						
Однородная	13	35,14%	8	50,00%	17	50,00%
Неоднородная	24	64,86%	8	50,00%	17	50,00%

Математическая модель стратификации риска рака щитовидной железы у пациентов с узловым зобом

На основании всех полученных данных, при помощи метода линейной регрессии, построена математическая модель прогнозирования риска наличия РЦЖ у пациентов с узловыми образованиями с использованием клинических, биохимических и ультразвуковых параметров.

Статистически значимыми параметрами стали: уровень триглицеридов, уровень ТТГ, узловой кровоток, наличие микрокальцинатов, эхогенность и локализация узлового образования (Таблица 6).

Другие факторы, такие как пол, возраст, ИМТ, нарушение углеводного обмена, уровень глюкозы сыворотки крови натощак, уровень общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, размер узлового образования, края и форма узла в регрессионном анализе не показали независимой ассоциации с вероятностью диагностики злокачественного новообразования.

Модель включает 6 параметров, имеющих различный «вес».

Таблица 6. Модель стратификации риска рака щитовидной железы у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы.

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	T	p
	B	Std. Error	Beta		
константа	0,193	0,324		0,594	
Триглицериды >0,94 ммоль/л	0,103	0,064	0,129	1,615	0,021
Смешанный или интронодулярный кровоток	0,163	0,078	0,168	2,088	0,004
Наличие микрокальцинатов	0,482	0,093	0,469	5,205	0,0001
Гипоэхогенность	0,218	0,087	0,223	2,499	0,001
Локализация узла в верхнем сегменте доли или в перешейке	0,051	0,059	0,067	0,855	0,037
ТТГ >1,17 мкМЕ/мл	0,039	0,033	0,095	1,181	0,025

Для удобства вычислений коэффициенты, полученные в регрессионном анализе приведены к целочисленным (баллам).

Таблица 7. Прогностическая модель.

Фактор	Баллы
Микрокальцинаты	5
Гипоэхогенность	2
Смешанный кровоток	2
Локализация узла: верхушка доли	1
Локализация узла: перешеек	2
ТТГ >1,17 мкМЕ/мл	1
Триглицериды >0,94 ммоль/л	1

Риск выявления злокачественного новообразования считается высоким при сумме баллов, равной 6 и более.

Согласно построенной на основании математической модели ROC-кривой, разработанная методика характеризуется хорошей разрешающей способностью (площадь под кривой 0,938): повышение чувствительности (96,43%) сопряжено с сохранением достаточно высокой специфичности (83,67%). Эффективность (однозначность вывода) и надежность (безошибочность вывода) методики также оказались равнозначно высокие - 90%.

Заключение

Таким образом, в работе показана диагностическая эффективность внедрения системы TIRADS на опыте одного центра, соответствие ее системе Bethesda (TBSRTC) и результатам гистологического исследования. Использование системы TIRADS в работе лечебного учреждения может не только помочь в оптимизации дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ, но и в экономии денежных средств при проведении динамического наблюдения за пациентами с синдромом узлового зоба. Проведен анализ факторов риска РЩЖ. Методом регрессионного анализа выявлены наиболее чувствительные факторы риска, ассоциированные с риском злокачественности узлового образования: триглицериды $>0,94$ ммоль/л, смешанный или интронодулярный кровоток, наличие микрокальцинатов, гипоэхогенность узлов, локализация узла в верхнем сегменте доли или в перешейке, ТТГ $>1,17$ мкМЕ/мл, что позволило создать удобную прогностическую модель для стратификации риска злокачественности узлового образования ЩЖ. Модель проста и доступна в использовании, не требует введения дополнительных мощностей и расширения лабораторной базы, может быть использована врачами любых специальностей. Отличием от прогностических моделей, предложенными другими исследователями, является то, что она разработана на популяции в условиях умеренного йодного дефицита и может быть применима на территории РФ, модель включает параметры инсулинорезистентности, что ранее никем не было

использовано. Несомненно, требуется подтверждение эффективности модели в условиях проспективного исследования на большей выборке.

Выводы

1. На основании результатов проведенного проспективного одноцентрового исследования система TIRADS зарекомендовала себя как эффективный метод диагностики и наблюдения узловых образований щитовидной железы в условиях реальной клинической практики.
2. В ходе анализа результатов УЗИ щитовидной железы $n=8363$, результатов цитологического $n=140$ и гистологического исследования узлов щитовидной железы $n=89$, получены данные о соответствии системы TIRADS, TBSRTC с результатами окончательного клинического заключения.
3. В ходе проведения регрессионного анализа выявлены наиболее значимые факторы риска рака щитовидной железы, такие как: гипозохогенность, наличие микрокальцинатов, локализация узла в верхушке доли или перешейке, наличие смешанного или интронодулярного кровотока, уровень ТТГ $>1,17$ мМЕ/л, уровень триглицеридов $>0,94$ ммоль/л.
4. Получены данные о преимущественной роли инсулинорезистентности в прогрессии и более агрессивном течении РЩЖ. Данные о роли инсулинорезистентности в инициации РЩЖ получены не были.
5. На основании комплекса полученных данных создана математическая модель стратификации риска РЩЖ, позволяющая с чувствительностью 96,43% и специфичностью 83,67% сделать прогноз наличия РЩЖ у пациента с синдромом узлового зоба.

Практические рекомендации

1. Для первичной диагностики и динамического наблюдения за пациентами с узловой патологией ЩЖ рекомендуется внедрение в клиническую практику

системы TIRADS и цитологического исследования пунктата ЩЖ с использованием системы Bethesda (TBSRTC).

2. Для раннего выявления РЩЖ и снижения количества необоснованных оперативных вмешательств рекомендуется использование предложенной прогностической модели стратификации риска РЩЖ у всех пациентов с синдромом узлового зоба, что поможет врачу в выборе терапевтической стратегии: наблюдение или оперативное вмешательство.

3. Более активное наблюдение в послеоперационном периоде требуется пациентам с выявленным РЩЖ при наличии признаков инсулинорезистентности как возможного предиктора метастазирования и более агрессивного течения заболевания.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Новосад С.В. Молекулярно-генетические маркеры как факторы риска развития рака щитовидной железы [Текст] / Рогова М.О., Новосад С.В., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В., Петунина Н.А. // Терапевтический архив (ИФ - 1,269) -2019.- Т. 91. - № 10. - С. 119-123.-5/1с.

2. Новосад С.В. Анализ распространенности дифференцированного рака щитовидной железы (в рамках одного лечебного учреждения) [Текст] / Новосад С.В., Мартиросян Н.С., Новичкова И.Г., Петунина Н.А. // Эффективная фармакотерапия (ИФ - 0,338) - 2019. - Т. 15. - № 22. - С. 42-47. -6/1,5с

3. Новосад С.В Опыт внедрения TIRADS [Текст] / Новосад С.В., Мартиросян Н.С., Новичкова И.Г., Петунина Н.А. // Эффективная фармакотерапия (ИФ - 0,338). -2018. - № 30. - С. 38-43. - 6/1,5с.

4. Новосад С.В. Современные прогностические модели стратификации риска рака щитовидной железы [Текст] / Новосад С.В., Рогова М.О., Мартиросян Н.С., Петунина Н.А. // Доктор.Ру (ИФ - 0,426). - 2016.- № 8-9 (125-126). - С. 52-56. -5/1,25с.

5. Новосад С.В. Оценка эффективности прогностических моделей стратификации риска рака щитовидной железы [печатная] / Новосад С.В., Мартиросян Н.С., Петунина Н.А. // Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» – Москва, 2019. – С. 393 - 394.- 1/1с.
6. Sophia Novosad. Serum TSH level as a predictor of thyroid cancer [печатная] / 20th European Congress of Endocrinology. Abstract. - 1/1с.
7. Sophia Novosad. The level of TSH as a risk factor of malignancy for thyroid nodules [печатная] / Sophia Novosad, Narine Martirsian, Nina Petunina // 41nd Annual Meeting of the European Thyroid Association. - Abstract. - 1/0,3с.
8. Sophia Novosad. The predictive model for thyroid cancer risk stratification [печатная] / Sophia Novosad, Narine Martirsian, Inna Novichcova, Larisa Minushkina, Nina Petunina // 42nd Annual Meeting of the European Thyroid Association. - Abstract. - 1/0,25с.

Список сокращений

ЩЖ - щитовидная железа

РЩЖ -рак щитовидной железы

УЗИ -ультразвуковое исследование

ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

ТТГ – тиреотропный гормон

ХС - холестерин

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП- липопротеиды высокой плотности

TBSRTC – The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology
(классификация Бетесда).

TIRADS -Thyroid image reporting and data system (ультразвуковая
классификация узловых образований щитовидной железы).