

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сенча Екатерина Александровна

**УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ  
В ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Митьков В.В.

Москва 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	13
1.1. Пальпация .....	14
1.2. Лабораторные методы.....	14
1.3. Радионуклидные методы.....	15
1.4. Рентгеновские методы.....	17
1.5. Магнитно-резонансная томография.....	18
1.6. Ультразвуковое исследование.....	19
1.6.1. Режим серой шкалы.....	20
1.6.2. Цветокодированные режимы ультразвукового исследования	25
1.6.3. Ультразвуковая эластография.....	27
1.6.4. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением.....	34
1.6.4.1. Количественный анализ перфузии (TIC-анализ).....	42
1.7. Тонкоигольная аспирационная биопсия.....	46
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	49
2.1. Общая характеристика пациентов .....	49
2.2. Этап мультипараметрического ультразвукового исследования щитовидной железы (В-режим, цветокодированные режимы, режим компрессионной эластографии) .....	53
2.3. Этап контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы.....	58
2.3.1. Методика проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением узловых образований щитовидной железы..	59
2.4. Статистический анализ. Определение информативности ультразвуковых методик.....	65
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	69
3.1. Проверка репрезентативности выборки и обоснованности использования статистических процедур.....	69
3.2. Характеристика собранного материала.....	72
3.2.1. Ультразвуковая мультипараметрическая оценка очаговой патологии щитовидной железы (В-режим, цветокодированные режимы, режим компрессионной эластографии).....	72
3.2.2. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование щитовидной железы.....	76
3.3. Проверка неоднородности изучаемых групп.....	86

3.3.1. Степень достоверности различий между генеральными совокупностями по качественным параметрам контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы внутри нозологических подгрупп.....	86
3.3.2. Степень достоверности различий между генеральными совокупностями по количественным параметрам контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы внутри нозологических подгрупп.....	92
3.3.3. Сравнение качественных параметров контрастирования внутри объединенных групп доброкачественных и злокачественных очаговых образований щитовидной железы.....	104
3.3.4. Сравнение количественных параметров контрастирования среди объединенных групп доброкачественных и злокачественных очаговых образований щитовидной железы.....	105
3.4. Диагностическая ценность переменных.....	107
3.5. Процедура логистической регрессии.....	109
3.5.1. Логистическая регрессия качественных параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы.....	110
3.5.2. Логистическая регрессия количественных параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы.....	112
3.5.3. Логистическая регрессия сочетанного использования качественных и количественных параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы.....	113
3.6. Сравнительный анализ информативности контраст-усиленного ультразвукового исследования и стандартных ультразвуковых методик	118
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>128</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>130</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>133</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>134</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>135</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень разработанности проблемы

Узловая патология щитовидной железы (ЩЖ) – одно из наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы [1]. Узловые изменения ЩЖ выявляются у 8–20% взрослого населения земного шара, в эндемических очагах этот показатель превышает 50% [2, 3]. Среди злокачественных новообразований головы и шеи на долю рака щитовидной железы (РЩЖ) приходится от 1,5 до 2% [2, 4]. Результаты исследований, проводимых в последние годы, свидетельствуют о повсеместном росте частоты распространенности тиреоидной патологии, в том числе и РЩЖ [3, 7, 9].

Стандартизированная заболеваемость населения РЩЖ в Российской Федерации в 2017 г. составила 6 случаев на 100 тыс. человек (среди мужчин – 2,25; среди женщин – 9,16), смертность от РЩЖ – 0,38 случая на 100 тыс. человек (0,35 – среди мужчин; 0,39 – среди женщин) [8]. Распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) ЩЖ в России за 10 лет (2009 – 2019 гг.) увеличилась с 78,6 до 120,5 случаев на 100 тыс. человек. В 2019 г. было взято на диспансерный учет 13820 пациентов с впервые выявленным диагнозом РЩЖ [9].

Оценка риска злокачественности очаговой патологии ЩЖ – основная задача междисциплинарного подхода к проблеме, и развитие новых технологий визуализации направлено преимущественно в сторону повышения качества и детализации изображения [10]. Оптимальное сочетание и последовательность применения существующих методик лучевой и ультразвуковой диагностики для дифференциальной диагностики очаговой патологии ЩЖ позволяет избежать инвазивных диагностических процедур, сократить сроки обследования, сделать его более информативным, экономически обоснованным, целесообразным и своевременным [6, 7, 11].

В 2014 году на территории Российской Федерации был зарегистрирован ультразвуковой контрастный препарат (УКП) «Соновью» (SonoVue, Bracco SUISSE,

Швейцария), в связи с чем представляется актуальным проведение комплексного анализа по определению реального места контраст-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) ЩЖ в практическом диагностическом процессе.

Первые работы по оценке характера перфузии эхоконтраста в доброкачественных новообразованиях (ДНО) и ЗНО ЩЖ были опубликованы в начале 2000-х годов [13–17]. Результаты 20-летнего международного практического применения эхоконтрастирования продемонстрировали, что процедура является эффективным дополнением к традиционному ультразвуковому исследованию для дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ [18–23]. Однако многими авторами отмечается необходимость совершенствования методики и определение количественных критериев контрастирования ДНО и ЗНО ЩЖ, так как научные работы последних лет разноречивы по группам и методам анализа [20, 24–27]. Также остаются нерешенными вопросы унификации наименований количественной оценки и пороговых значений для дифференциальной диагностики узловых образований [28].

Долгое время приоритетной темой публикаций, посвященных КУУЗИ ЩЖ, являлся качественный анализ характеристик контрастирования с визуальной оценкой характеристик кинетики УКП (ТКС-анализ), и вместо количественной оценки контрастирования представляли полуколичественный анализ [29–32].

В отечественной литературе отмечена единственная научная публикация, анализирующая результаты количественного анализа КУУЗИ в диагностике тиреоидной патологии с предоставлением пороговых значений [33]. Также неполно освещена тема таких современных методов прогноза дифференциальной диагностики, как построение мультимодальных диагностических моделей с последующим ROC-анализом [5, 74, 85, 163, 190].

Учитывая важность проблемы ранней диагностики очаговой патологии ЩЖ и поиска дополнительных критериев риска злокачественности, отмеченное выше обусловило необходимость изучения возможностей КУУЗИ в диагностике очаговой патологии ЩЖ, определило цель и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования** – изучить возможности и оценить роль ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике узловых образований щитовидной железы.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить качественные и количественные результаты контраст-усиленного ультразвукового исследования в группах доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы с целью выявления информативных дифференциально-диагностических параметров.

2. Оценить диагностическую информативность ультразвукового исследования с контрастированием для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы, отдельных параметров контрастирования и их комбинации.

3. Обосновать диагностическую информативность контраст-усиленного ультразвукового исследования и других ультразвуковых методов (В-режим, цветокодированные доплеровские методы, компрессионной эластографии) в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы.

4. Уточнить диагностическую информативность контраст-усиленного ультразвукового исследования и других ультразвуковых методов (В-режим, цветокодированные доплеровские методы, компрессионной эластографии) в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы в зависимости от их размеров и на этом основании разработать диагностический алгоритм мультипараметрического ультразвукового исследования.

5. Определить место контраст-усиленного ультразвукового исследования (количественной и качественной оценки) в диагностическом алгоритме мультипараметрического ультразвукового исследования у больных с очаговой патологией щитовидной железы.

## **Научная новизна исследования**

Произведено комплексное сравнение качественных и описание количественных показателей контрастирования, а также определены индексы перфузии для разных нозологических подгрупп доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы.

Установлена диагностическая информативность контраст-усиленного ультразвукового исследования для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы в зависимости от их размеров.

Показано сравнение диагностической информативности контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы и стандартных методик (В-режим, цветокодированные доплеровские методы, компрессионная эластография) в мультипараметрической ультразвуковой диагностике очаговой патологии, в том числе в зависимости от их размеров.

Впервые проведена процедура логистической регрессии массива предикторов контрастирования (качественных и количественных параметров) в группах доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы, что позволило определить взаимное влияние признаков и оценить конкретный вклад каждого на групповое разделение.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Сформулирована научная идея использования КУУЗИ узловых образований ЩЖ для дифференциальной диагностики, сутью которой является определение возможностей эхоконтраста в визуализации интранодулярной и паренхиматозной микроциркуляции.

Обосновано место КУУЗИ в диагностических алгоритмах ультразвукового исследования узловых форм поражения ЩЖ.

Установлено, что методика ультразвукового исследования с контрастированием обеспечивает высокую диагностическую точность для узловой патологии ЩЖ, в том числе для узлов ЩЖ малых (менее 1 см) размеров.

Применение пороговых значений контрастирования позволит врачу ультразвуковой диагностики с большей вероятностью предположить злокачественную природу очага ЩЖ.

Получены характеристики перфузии УКП в узлах ЩЖ различных нозологических подгрупп. Массив этих количественных и качественных параметров объединен в базу данных результатов КУУЗИ ЩЖ, которая зарегистрирована в реестре (свидетельство о гос. регистрации базы данных № 2018620105 от 16.01.18 г.), что открывает возможность использовать числовые данные для дальнейшего научного поиска и формирования единой базы данных КУУЗИ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Установлено, что качественные показатели «однородность контрастирования» и «скорость вымывания эхоконтраста» в злокачественных новообразованиях щитовидной железы достоверно отличаются от доброкачественных групп, что позволяет использовать данные предикторы совместно с пороговыми значениями количественной оценки («индекс  $DT/2 > 1,028$  – РЩЖ», «индекс  $DV \leq 0,895$  – РЩЖ», «разница  $DV \leq -0,020$  дБ/с – РЩЖ») в качестве дополнительных критериев злокачественности в случаях сложной дифференциальной диагностики.

2. Определено, что использование алгоритма выбора диагностических методик (в том числе качественной и количественной оценки контрастирования) на основании размеров узла щитовидной железы, позволяет повысить качество дифференциальной диагностики очаговой патологии и обосновать формирование групп для последующей маршрутизации пациентов. Для образований щитовидной железы малых размеров с картиной злокачественности в В-режиме, расположенных в проекции капсулы органа и имеющих нечеткие контуры, обосновано проведение

процедуры количественной оценки выведения эхоконтраста с опорой на пороговые значения. Для образований щитовидной железы размерами от 1,1 до 3,9 см, наиболее информативно проведение изолированной компрессионной эластографии или сочетанное применение модальностей В-режима, компрессионной эластографии, качественной и количественной оценки контрастирования. Для образований щитовидной железы крупных размеров (более 4 см) в случае дифференциальной диагностики оптимальным является проведение количественной оценки контрастирования с учетом пороговых значений.

### **Методология и методы исследования**

Объектом исследования явились пациенты с узловой патологией ЩЖ. Предмет исследования – характеристики контрастного ультразвукового исследования узловой патологии ЩЖ.

В работе были использованы общенаучные (теоретико-эмпирические методы) и специальные методы научного познания. Теоретической основой исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых, посвященные проблемам КУУЗИ узловой патологии ЩЖ, а также законодательные и нормативные акты, регламентирующие диагностический процесс.

Методологическая основа – инструментальный метод, комплексно-факторный подход и статистический анализ. Информационной базой исследования послужили материалы российских и международных научных конференций, круглых столов, монографии, публикации в научных изданиях.

### **Степень достоверности и апробации результатов исследования**

Основные положения диссертационной работы четко сформулированы и обоснованы. Выводы и рекомендации логически вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют целям и задачам работы. Обоснованность

новизны полученных результатов определяется ее сопоставимостью с ранее опубликованными научными работами [19, 22].

Степень достоверности результатов обусловлена комплексно-методологическим подходом к решению поставленных целей и задач, основана на современных методах исследования и статистической обработки данных согласно принципам доказательной медицины, что подтверждается актом проверки первичного материала (акт №1124 от 20.10.2018 г.).

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 14.07.2017 г. (протокол № 6).

Апробация диссертационной работы состоялась 23.12.2020 г. на научной конференции кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Основные положения работы доложены в устных докладах следующих конференций и конгрессов: Невский радиологическом форум (Санкт-Петербург, 2017), Всероссийский национальный Конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2017» (Москва, 2017), «VIII съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) (с международным участием, Москва, 2019).

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы исследования включены в педагогический процесс кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва): лекционные и практические занятия для подготовки ординаторов, учебные планы циклов профессиональной переподготовки и циклов повышения квалификации врачей-специалистов с сентября 2017 г.

Материалы диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделений ультразвуковой диагностики: Центра лучевой диагностики НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД» (Ярославль) с декабря 2018 г. (акт № 1123), ФГБУ

«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с ноября 2017 г. (Москва) (акт № 02-1/36).

### **Личный вклад автора**

Автором проанализированы источники литературы, сформулирована проблема, в соответствии с этим цель и задачи диссертационной работы, проведен отбор пациентов, разработан дизайн исследования. Автор принимала участие на всех этапах ультразвуковых исследований, результаты которых представлены в данной работе, провела статистическую обработку полученных материалов, подготавливала публикации, формулировала основные положения и выводы диссертации.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационной работы опубликовано 5 монографий, 15 печатных работ, из них 4 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК; получены свидетельства о регистрации «Базы данных результатов ультразвукового исследования с контрастным усилением...» (свидетельство о регистрации базы данных №2018620105 от 16.01.2018 г.) и «Программы для проведения дифференциальной диагностики при узловых образованиях ЩЖ» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018610839 от 18.01.2018 г.).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя использованной литературы. Последний включает 213 источников, из них 51 – отечественных и 162 – иностранных. Иллюстративный материал представлен 31 таблицей и 63 рисунками.

### **Соответствие диссертации Паспорту научной специальности**

Диссертационная работа «Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике узловых образований щитовидной железы» соответствует формуле специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия, и области исследования, охватывающей проблемы диагностики и лечения заболеваний органов и систем с помощью физических воздействий (электромагнитных и корпускулярных излучений и ультразвука (п. № 1).

## **Глава 1. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Появление новых инструментальных методик, совершенствование диагностической аппаратуры, расширение функциональных возможностей оборудования – процесс закономерный и непрерывный [10, 67].

К основным дооперационным методикам исследования патологии ЩЖ относят пальпацию, мультипараметрическое УЗИ, определение уровня тиреоидных и тиреотропного гормонов в крови [35]. Дополнительные методики – определение титра антитиреоидных антител, радиоизотопное сканирование, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) и цитологическое исследование пунктата [1, 8, 34, 35]. В ряде случаев в образцах с неопределенным цитологическим заключением применяют новейшие технологии молекулярно-генетического исследований [36]. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что молекулярное тестирование должно всегда интерпретироваться в контексте клинических, ультразвуковых и цитологических данных [36, 37].

На послеоперационном этапе основной методикой исследования патологии ЩЖ остается гистологическое исследование операционного материала [34, 38, 39].

В алгоритме морфологической дифференциальной диагностики аспирационная биопсия (возможно, неоднократная) – является основной методикой на дооперационном этапе [1, 8, 38]. Если же у цитолога возникает подозрение на РЩЖ, то операция сопровождается обязательным изучением как замороженных срезов, так и цитологических мазков-отпечатков или скарификатов [40].

Поиск оптимального алгоритма обследования пациента с патологией ЩЖ среди всех существующих клиничко-инструментальных методов обследования ЩЖ остается предметом глубокого изучения. Каждая из приведённых основных и дополнительных методик имеет свои показания к проведению, преимущества и ограничения.

## 1.1. Пальпация

Наряду с оценкой голосовой функции и сбором анамнеза для определения факторов риска принадлежности к группе риска РЩЖ, пальпация ЩЖ и регионарных лимфатических узлов (ЛУ) является методом первичной диагностики очаговой патологии [34, 41]. При пальпации шеи распространенность узловых образований ЩЖ в популяции составляет примерно 5%, в зависимости от возраста и пола обследуемого [36]. Рекомендуется обращать внимание на изменение контуров шеи, на наличие узловой патологии в ЩЖ, увеличение регионарных ЛУ и изменение голоса [8]. Высокая плотность образования, фиксация узла на соседних анатомических структурах, увеличенные регионарные ЛУ, признаки дисфонии и/или дисфагии – максимально подозрительные на злокачественность характеристики.

По данным И.Н. Воробьева с соавторами (2007), частота обнаружения РЩЖ в пальпируемых и непальпируемых узлах примерно одинаковая [42].

Так же важно отметить, что при пальпации выявляемость очаговых изменений в ЩЖ имеет прямую корреляцию с размером образований и опытом исследователя, что является ограничением метода [43].

## 1.2. Лабораторные методы

Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению высокодифференцированного РЩЖ у взрослых, при выявлении узлового образования ЩЖ показано определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) и кальцитонина в крови [39]. Повышенный базальный уровень кальцитонина в крови значительно превосходит ТАПБ в диагностике медуллярного РЩЖ [8, 41]. При превышении уровня базального кальцитонина (выше 100 пг/мл) дальнейшие диагностические и лечебные шаги в отношении очагового образования ЩЖ

рассматриваются в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению медуллярного РЩЖ [44].

Аномалии уровней ТТГ редко встречаются у пациентов с ЗНО ЩЖ, хотя повышенный ТТГ может возникать вследствие ассоциированного тиреоидита. Основная цель лабораторных исследований состоит в том, чтобы исключить небольшое количество гиперфункционирующих узлов (5% от всех узлов) [8]. Если уровень тиреотропина в сыворотке ниже нормы, клинические рекомендации советуют выполнить сцинтиграфию ЩЖ, определить уровень тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [34]. При обнаружении повышенного уровня ТТГ исследование дополняется определением уровня тироксина (Т4) [36].

Для диагностики аутоиммунных заболеваний ЩЖ используется определение уровня различных аутоантител: к тиреоглобулину (АТ-ТГ), к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). В связи с отсутствием абсолютной диагностической роли отдельного определения антител эти маркеры в сыворотке крови всегда следует исследовать в комплексе – АТ-ТГ в сочетании с АТ-ТПО. Выявление повышенных показателей антител отмечается у 70–90 % пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), у 75 % пациентов с болезнью Грейвса и у 10 % здоровых людей без нарушения функции ЩЖ [1].

### 1.3. Радионуклидные методы

Использование таких методик радионуклидной диагностики, как **планарная сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФКЭТ)**, в диагностике заболеваний ЩЖ позволяет не только определить объем, но и получить информацию о функциональной активности ткани и/или ее отдельных частях.

В современной практике в качестве изотопов для радиофармпрепаратов (РФП) применяются тиреотропные препараты, главным образом радиоактивный йод ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ) и технеций ( $^{99}\text{mTc}$ -пертехнетат) [45–47].

**Сцинтиграфия** позволяет судить о расположении, размерах и контурах ЩЖ, оценивать захват, распределение и интенсивность накопления РФП, указывает на очаговое или диффузное поражение ЩЖ [45–48]. А результаты процедуры поглощения радиоактивного йода используется прежде всего для дифференцировки гипертиреоза от других форм тиреотоксикоза (например, деструктивного тиреоидита) [46].

По степени накопления РФП очаговую патологию ЩЖ традиционно делят на «горячие» (активное накопление нуклида), «теплые» (узел накапливает нуклид, но слабее, чем окружающая ткань) и «холодные» (функционально неактивные) узлы [47].

Сложности интерпретации полученных данных возникают при оценке диффузной патологии ЩЖ [46, 48, 49]. Так как при АИТ данные радиоизотопного сканирования неспецифичны, а РЩЖ может быть представлен как функционирующими, так и нефункционирующими узлами, в сборнике Европейских рекомендации по оценке, лечению и наблюдению узловой патологии ЩЖ ОФКЭТ не рекомендуется для рутинного применения [50].

Это же касается методики **двухфазной сцинтиграфии ЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом и технетрилом ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ)**, дополнительным ограничением которой являются узловые образования размер, которых не превышает 1 см в диаметре [51].

Наиболее высокую диагностическую эффективность двухиндикаторная сцинтиграфия показывает в диагностике папиллярного РЩЖ, демонстрируя следующие показатели: чувствительность – 95%, специфичность – 92%, диагностическая точность – 94%, и более низкие показатели при выявлении фолликулярных новообразований [52].

**Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)** является одним из наиболее перспективных направлений ядерной медицины, позволяющим получить информацию о метаболизме и перфузии нормальных и патологически измененных тканей на клеточно-молекулярном уровне [47]. ПЭТ применяют для диагностики

метастазов (преимущественно шейно-грудной локализации) по индивидуальным показаниям в алгоритме обследования УЗИ + ТАПБ + КТ [8]. Наибольшее количество публикации о ПЭТ, указывающих на перспективность методики для пациентов с РЩЖ, представлено исследованиями с 18-фтор-дезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ) [53, 54].

У радикально оперированных больных в случаях отсутствия накопления РФП, но при подозрении на рецидив РЩЖ и/или метастатическое поражение активно используют ПЭТ, совмещенную с КТ (ПЭТ/КТ). Методика демонстрирует высокие показатели чувствительности и специфичности (85 % и 95 % соответственно) [55].

#### **1.4. Рентгеновские методы**

Использование рентгеновской компьютерной томографии шеи (РКТ) и грудной клетки с контрастированием оптимально для оценки распространенности опухолевого процесса при загрудинном зобе и для анатомической оценки взаимоотношения узлового образования ЩЖ с окружающими органами в случаях: неподвижной крупной опухоли (Т3-Т4 по классификации TNM), симптомах экстратиреоидного распространения опухоли (дисфония, дисфагия, диспноэ), при увеличении паратрахеальных ЛУ, при наличии новообразования в средостении по данным других методов лучевой визуализации, при неоднозначных, противоречивых результатах других методов исследования [8, 35, 48, 56]. Однако РКТ по своей разрешающей способности существенно уступает УЗИ при выявлении небольших карцином ЩЖ [35, 57].

Перспективным является направление использования РКТ для пред- и послеоперационного выявления вторично измененных шейных ЛУ у больных РЩЖ. В мета-анализе, проведенном S.J. Cho (2019) с соавторами, РКТ демонстрирует следующие диагностические показатели: общая чувствительность – 55% (95% CI, 47–63%), специфичность – 87% (95% CI, 90–95%) [58].

Основным ограничением применения рентгеновских методов исследования очаговой патологии ЩЖ остается лучевая нагрузка [35, 49, 57].

### 1.5. Магнитно-резонансная томография

Показания к использованию МРТ в диагностике очаговой патологии ЩЖ схожи с рентгеновскими методиками, и прежде всего это – уточнение топографо-анатомического соотношения органов и тканей при наличии загрудинного компонента опухоли [48, 50, 59].

Внедрение в медицинскую практику высокопольных магнитно-резонансных томографов (1,5–3 Тесла) с возможностью получения изображений высокого разрешения позволяет получить информацию о контурах образования ЩЖ, сохранности капсулы, уточнить наличие инвазии в окружающие структуры, их смещение увеличенной ЩЖ, визуализировать изменения в регионарных ЛУ шеи (в том числе медиастинальных), контролировать послеоперационные изменения и динамику в процессе лечения [35, 60–64].

Разработаны различные классификации узловых образований ЩЖ на основе характеристик стандартных методик (T1- и T2-взвешенных изображений), последовательности турбо-спин-эхо, диффузно-взвешенных изображений (DWI) и коэффициентов диффузии по данным АСД-карт (DCE), а также на основе МРТ с применением динамического контрастирования с препаратами гадолиния и построением кривых, визуализирующих зависимость интенсивности магнитно-резонансного сигнала от времени (TIC-анализ) [61–64].

В исследовании **Ní Mhuirheartaigh** с соавторами (2016) проведена сравнительная оценка разницы размеров (поперечного сечения) узловых образований ЩЖ, при измерении четырьмя методиками: КТ, МРТ, ПЭТ-КТ и ультразвуковым методом. Авторы отмечают, что разница измерений существует, но она минимальна (до 4,7 мм) [65].

По сравнению с другими диагностическими методиками МРТ обладает рядом преимуществ: высокая пространственная разрешающая способность, наилучшая межтканевая контрастность шеи, исследование объекта в разных плоскостях, отсутствие цито-, гепато- и нефротоксического эффектов от введения контрастных препаратов, неинвазивность и отсутствие лучевой нагрузки, однако широкое использование методики ограничено высокой стоимостью исследования [59, 64].

## 1.6. Ультразвуковое исследование

УЗИ в настоящее время является следующим (после физикального) методом обследования больного с очаговыми образованиями ЩЖ [8, 23, 49, 50]. Наряду с оценкой расположения ЩЖ, определением линейных размеров и объема органа, перед врачом ультразвуковой диагностики стоят задачи анализа состояния паренхимы, детализации характера и объема поражения, оценки состояния окружающих органов и зон лимфатического оттока, определения диагностической тактики дообследования и показаний к ТАПБ [48, 67–69].

Современные ультразвуковые приборы дают возможность выявить жидкостные и солидные образования от 2-3 мм [70].

Основными показаниями к проведению УЗИ ЩЖ являются [5, 34, 35, 39, 41, 50, 69, 70]:

- удушье, беспричинный кашель, повышенная раздражительность, дискомфорт в области сердца, паралич голосовой складки;
- изменения уровня ТТГ, данные других лабораторно-инструментальных исследований, свидетельствующие о патологии ЩЖ;
- пальпируемые образования в проекции ЩЖ и/или регионарные ЛУ;
- облучение головы и шеи и/или семейный анамнез РЩЖ;
- случайно выявленные при ФДГ-ПЭТ узловые образования ЩЖ;
- операции по поводу РЩЖ в анамнезе;

- патология сердечно-сосудистой системы, в первую очередь нарушения ритма, стойкая артериальная гипертензия, гипертонические кризы;
- упорные, плохо поддающиеся лечению заболевания ЛОР-органов, дисфония, афония, паралич голосовой складки;
- контроль за эффективностью лечения при заболеваниях ЩЖ;
- наблюдение в послеоперационный период.

Основными достоинствами ультразвуковой диагностики по сравнению с лучевыми методами диагностики являются ее доступность, безопасность, отсутствие лучевой нагрузки и возможность получения информации в реальном времени.

### 1.6.1. Режим серой шкалы

Любая оценка очаговой патологии ЩЖ начинается с исследования в базовом серошкальном режиме по стандартной методике. Применение **режима серой шкалы** (В-режим) в большинстве случаев позволяет охарактеризовать топографо-анатомическое соотношение железы и окружающих тканей, оценить состояние регионарных ЛУ, детализировать выраженность патологического процесса (расположение, размеры, эхоструктуру).

Наиболее характерными ультразвуковыми признаками злокачественного характера очаговых изменений ЩЖ являются [4, 5, 35, 37, 50, 69, 70, 84]:

- гипоэхогенная солидная структура;
- неровный, нечеткий контур;
- округлая, реже – овальная, неправильная форма;
- вертикальная ориентация узла («выше/чем/шире»).
- неоднородность структуры;
- наличие точечных гиперэхогенных включений в виде микро-, макрокальцинатов;
- отсутствие по периферии гипоэхогенного ободка (Halo);
- увеличение и изменение эхоструктуры регионарных ЛУ.

В работах разных авторов диагностическая значимость приведенных ультразвуковых признаков (гипоэхогенность, неровность контуров, отсутствие гипоэхогенного ободка, наличие микрокальцинатов) для дифференциальной диагностики очаговых образований ЩЖ различна, данные представлены в таблице № 1.

Таблица 1. Показатели информативности ультразвуковых характеристик в диагностике рака щитовидной железы\*

Исследователь	Год	Н обр.	Гипо- эхогенность	Неровные контур	отсутствие Halo	Микро- кальцинаты
Rago T. [71]	2007	92	Ч = 81,0% С = 62,0%	-	Ч = 61,0% С = 82,0%	Ч = 64,0% С = 72,0%
Asteria C. [72]	2008	87	Ч = 65,0% С = 81,0%	Ч = 76,0% С = 78,0%	Ч = 100% С = 14,0%	Ч = 59,0% С = 84,0%
Fredrich-Rust M. [73]	2009	53	Ч = 43,0% С = 59,0%	Ч = 57,0% С = 85,0%	Ч = 57,0% С = 39,0%	Ч = 43,0% С = 76,0%
Hong Y. [74]	2009	145	Ч = 86,0% С = 71,0%	Ч = 92,0% С = 84,0%	-	Ч = 55,0% С = 94,0%
Gul K. [75]	2009	3404	Ч = 86,6% С = 66,9%	Ч = 90,2% С = 87,3%	Ч = 98,0% С = 30,6%	Ч = 85,7% С = 53,9%
Sipos J.A. [76]	2009	-	Ч = 53,0% С = 73,2%	Ч = 57,7% С = 85,1%	Ч = 63,6% С = 61,2%	Ч = 42,3% С = 91,2%
Sebag F. [77]	2010	146	Ч = 70,4% С = 81,8%	-	Ч = 92,6% С = 41,4%	Ч = 22,2% С = 79,6%
Trimboli P. [78]	2012	498	Ч = 72,0% С = 1,0%	Ч = 25,0% С = 99,0%	-	Ч = 31,0% С = 98,0%
Razavi S.A. [79]	2013	2113	Ч = 78,0% С = 55,0%	Ч = 66,0% С = 81,0%	Ч = 56,0% С = 57,0%	Ч = 50,0% С = 80,0%
Ma J.J. [80]	2014	172	Ч = 77,7% С = 79,5%	Ч = 84,0% С = 66,7%	Ч = 95,7% С = 51,3%	Ч = 66,0% С = 94,9%
Yuan Z. [27]	2015	367	Ч = 78,3% С = 47,3%	Ч = 64,8% С = 83,0%	Ч = 84,8% С = 56,7%	Ч = 66,8% С = 76,6%
Friedrich-Rust M. [81]	2016	658	Ч = 71,1% С = 47,7%	Ч = 67,8% С = 66,7%	Ч = 69,3% С = 66,9%	Ч = 16,9% С = 78,9%
Ballal S. [82]	2017	173	Ч = 98,1% С = 50,7%	Ч = 64,8% С = 83,0%	Ч = 93,5% С = 58,5%	Ч = 64,8% С = 86,3%
Ma HJ. [83]	2017	135	Ч = 68,4% С = 42,9%	Ч = 75,9% С = 60,7%	Ч = 98,7% С = 23,2%	Ч = 59,5% С = 76,8%
Иванишина Т. [84]	2017	276	Ч = 90,6% С = 27,4%	Ч = 71,9% С = 78,6%	Ч = 87,5% С = 40,5%	Ч = 71,9% С = 98,8%
Zhao R-N. et al. [85]	2018	367	Ч = 78,3% С = 47,3%	Ч = 65,0% С = 68,0%	Ч = 84,8% С = 56,7%	Ч = 66,8% С = 76,6%
Kyriakidou G. [145]	2018	84	Ч = 72,7% С = 50,7%	Ч = 63,6% С = 79,5%	Ч = 100% С = 11,0%	Ч = 9,1% С = 89,0%

\*Примечание: Ч – чувствительность признака, С – специфичность.

На основании проведенного **L.R. Remonti (2015)** с соавторами систематического обзора, посвященного ультразвуковой визуализации РЩЖ и суммировавшего 52 исследования, было отмечено, что чувствительность ультразвуковых признаков, традиционно ассоциированных с РЩЖ, варьируется в очень широких пределах от 26,7% до 63,0%. Изолированное использование этих признаков демонстрирует недостаточную диагностическую точность и не позволяет на основании какой-то одной характеристики выделить группу очаговой патологии ЩЖ для ТАПБ [87]. Последующий мета-анализ **J.P. Brito** с соавторами, также демонстрирует несостоятельность подхода использования индивидуальных ультразвуковых характеристик для выявления РЩЖ [88].

По данным **А.Н. Сенча**, в 4,7% наблюдений для РЩЖ характерна нетипичная для ЗНО ультразвуковая картина, что значительно осложняет проведение дифференциальной диагностики [35].

В таблице 2 представлены показатели диагностической информативности УЗИ в диагностике РЩЖ различных исследователей.

Таблица 2. Показатели информативности ультразвукового исследования в диагностике рака щитовидной железы\*

Авторы	Год	Ч, %	С, %	ПЗПТ, %	ПЗОТ, %	Точность, %
Moon W.J. [4]	2008	83,3	74,0	-	-	78,0
Sebag F. [77]	2010	81,9	76,3	47,0	94,2	80,9
Ragazzoni F. [89]	2012	85,0	54,0	38,0	91,0	62,0
Moon H.J. [90]	2012	91,7	66,7	55,1	94,7	74,4
Unluturk U. [91]	2012	69,0	85,0	60,0	89,0	81,0
Trimboli P. [78]	2012	85,0	54,0	38,0	91,0	62,0
Russ G. [92]	2013	95,7	61,0	-	99,7	62,0
Li F. [93]	2013	48,3	84,3	60,5	76,9	76,9
Cantisani V. [94]	2013	81,0	50,0	56,0	77,0	-
Giusti M. [95]	2013	75,0	94,0	94,0	-	84,0
Deng J. [29]	2014	71,4	81,5	64,5	85,8	78,3
Jiang J. [96]	2015	49,0	76,7	58,5	69,1	65,6
Chen M. [97]	2016	71,3	77,0	69,8	78,3	74,6
Friedrich-Rust M.[81]	2016	54,5	91,8	51,6	92,7	-
Ballal S. [82]	2017	94,4	90,4	90,4	91,9	94,4
Иванишина Т.В. [84]	2017	87,5	69,0			74,1
Zhang Y. [98]	2018	95,2	70,5	63,5	96,5	79,2

\*Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗПТ – предсказательное значение положительного теста, ПЗОТ – предсказательное значение отрицательного теста

Первая попытка создать систему ранжированного набора ультразвуковых признаков, характерных для различных вариантов узловой патологии ЩЖ, была предложена в 2009 году **Е. Horvat** с соавторами. Классификация получила название Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) и первоначально включала шесть категорий, характеризующих разные ультразвуковые картины: TI-RADS 1 (неизменная ткань ЩЖ), TI-RADS 2 (доброкачественные изменения, например, коллоидные узлы, минимальный риск малигнизации), TI-RADS 3 (предположительно доброкачественные изменения, например, псевдоузлообразование при хроническом АИТ, минимальный риск малигнизации <5%), TI-RADS 4A (неопределённая ультразвуковая картина при болезни де Карвена, риск малигнизации 5–10%), TI-RADS 4B (подозрительная ультразвуковая картина, риск малигнизации 10–80%), TI-RADS 5 (злокачественная ультразвуковая картина, риск малигнизации >80%) TI-RADS 6 (верифицированный РЩЖ) [99].

За десять лет произошло изменение количества категорий и групп оцениваемых признаков (появились основные и дополнительные), менялась система подсчета признаков [100].

В 2017 году Американской Коллегией Радиологов (ACR) была предложена новая модифицированная система стратификации рисков ACR TI-RADS, представляющая собой процесс суммации определенных ультразвуковых критериев [100]. Согласно этой классификации, максимально подозрительными ультразвуковыми признаками для очаговых образований ЩЖ являются: солидная эхоструктура образования, снижение эхогенности, вертикальная пространственная ориентация образования, интратиреоидная инвазия очагового поражения, наличие гиперэхогенных точечных включений по типу микрокальцинатов в структуре очага.

На сегодняшний день, помимо американской системы ACR TI-RADS, существует несколько международных модификаций унифицированных систем, основывающихся на результатах УЗИ: украинская TI-RADS [101], французская TI-RADS [102], южнокорейская TI-RADS [103], итальянская TI-RADS [104], классификация Британской тиреоидной ассоциации [105].

Все эти диагностические экспертные системы преследуют одну цель – обосновать целесообразность и необходимость выполнения ТАПБ узла ЩЖ [5, 92].

Использование унифицированной классификации TI-RADS, основанной на общепринятых ультразвуковых признаках и терминах, демонстрирует высокие показатели диагностической точности в диагностике РЩЖ. Данные различных исследователей о диагностической информативности показателей, включенных в эту систему, приведены в таблице 3.

**Таблица 3. Показатели информативности ультразвукового исследования с использованием классификации TI-RADS в диагностике рака щитовидной железы\***

Авторы	Год	Ч, %	С, %	ПЗПТ, %	ПЗОТ, %	Точность, %
Horvath E. [99]	2009	88,0	49,0	88,0	94,0	49,0
Kwak J.Y. [107]	2011	96,0	67,6	47,7	98,2	73,8
Moifo B. [102]	2013	98,0	52,2	97,3	60,0	95,6
Russ G. [92]	2013	95,7	61,0	99,7	62,0	-
Wang F. [106]	2016	81,9	76,3	47,0	94,2	80,9
Zhang Y. [108]	2017	86,7	91,4	75,6	95,7	90,3
Peng Q. [109]	2018	89,8	83,3	88,0	85,7	87,1
Chng C. [110]	2018	94,0	28,2	37,3	91,2	-
Тимофеева Л.А. [111]	2018	91,0	91,4	-	-	-
Zhao H. [85]	2018	86,0	85,0	84,5	86,4	85,5
Xu Y. [112]	2019	82,6	79,9	85,9	75,5	-
Li X. [21]	2020	90,1	55,6	72,2	82,5	74,6

\*Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗПТ – предсказательное значение положительного теста, ПЗОТ – предсказательное значение отрицательного теста

На сегодняшний день в Российской Федерации использование классификации TI-RADS для оценки очаговой патологии ЩЖ не является обязательным этапом при формировании заключений. Однако российскими специалистами ультразвуковой диагностики активно обсуждается вариант адаптированной российской классификации TI-RADS и введение ее в клиническую практику [5, 111, 113, 115, 116].

Таким образом, несмотря на большое количество ультразвуковых признаков злокачественности очага ЩЖ, главным недостатком УЗИ ЩЖ остается высокая

зависимость от класса используемой аппаратуры и уровня подготовки специалиста, проводящего исследование [6, 67, 70, 111].

### **1.6.2. Цветокодированные режимы ультразвукового исследования**

**Цветовое доплеровское картирование (ЦДК)** – дополнительная ультразвуковая технология, позволяющая получить информацию о направлении и скорости кровотока в ограниченной оператором зоне интереса [117]. Современная ультразвуковая высокоразрешающая аппаратура с функцией ЦДК позволяет визуализировать ткани на глубине до 25 см с определением кровотока по артериям и венам диаметром более 2 мм [69, 70].

Схожая дополнительная ультразвуковая технология **энергетического доплеровского картирования (ЭДК, Power Doppler Imaging)** основана на анализе амплитуд всех эхосигналов доплеровского спектра и позволяет регистрировать кровеносные сосуды малого диаметра с незначительной скоростью кровотока [118]. Оттенки цвета (от темно-оранжевого к желтому) несут сведения об интенсивности эхосигнала, однако, в отличие от ЦДК, методика не позволяет судить о направлении и характере кровотока. Исследователями отмечается, что ЭДК чувствительнее методики ЦДК в 3–5 раз [67, 119].

Оценка васкуляризации паренхимы ЩЖ (интрапаренхиматозный кровоток) осуществляется врачом диагностом субъективно; такая оценка «на глаз» включает: насыщенность сосудистого рисунка, симметричность и равномерность распределения цветовых локусов по долям и сегментам [35].

Для диффузной патологии ЩЖ для оценки интрапаренхиматозной васкуляризации описаны специальные сочетанные методики с подсчетом средней плотности цветовых пикселей или картограмм на единицу площади, выраженную в процентном соотношении [119, 120].

Для оценки васкуляризации узловых образований ЦЖ в режиме ЦДК обычно выделяют несколько типов васкуляризации очага: перинодулярный, смешанный, интранодулярный, аваскулярный [35, 69, 121, 126, 127].

Оценка внутриузловой васкуляризации в режиме ЭДК имеет большее количество градаций, нежели ЦДК [82, 121]. При смешанном варианте принято указывать преобладающий тип кровотока.

Интерес к вопросам неоангиогенеза в ЗНО имеет междисциплинарный подход. В 2004 году группа итальянских ученых из Турина на основании построения трехмерной гистологической стереомикроскопической реконструкции васкуляризации опухолей наглядно продемонстрировали пространственное распределение сосудов в карциномах ЦЖ [122]. В случае РЦЖ отмечалась атипичная васкуляризация, присутствовали крупные внутриопухолевые сосуды, окружавшие зоны некроза, и, в отличие от хорошо васкуляризированных папиллярных РЦЖ с многочисленными сосудистыми анастомозами, в плохо дифференцированных неоплазиях анастомозы были редкими. Исследователи заключили, что атипичная васкуляризация зависит от типа карцином, однако сосудистые анастомозы и внутриопухолевые сосуды, окружающие аваскулярные зоны, являются признаками злокачественности.

Данные итальянских авторов согласуются с последующими работами ученых, которые утверждают, что раковые клетки на клеточном уровне могут секретировать цитокины, стимулирующие ангиогенез, увеличивая тем самым количество сосудов в очаге, большинство из которых располагаются неупорядоченно с формированием артериовенозных свищей [40, 123, 125, 211].

Однако дискуссия об атипичной интранодулярной васкуляризации карцином ЦЖ, регистрируемой при ЦДК, продолжается. Большинство авторов придерживаются мнения об усиленной васкуляризации РЦЖ [5, 35, 121, 124, 125]. В процессе изучения литературы были обнаружены исследования, в которых не было выявлено различий по характеру васкуляризации между группами ДНО и ЗНО

ЩЖ [126–129] и работы, в которых отмечается, что при РЦЖ васкуляризация очага уменьшается [130, 131].

Таким образом, несмотря на низкую чувствительность методики в дифференциальной диагностике РЦЖ, большинство исследователей придерживаются мнения о ценности получаемой дополнительной информации о характере васкуляризации узлового образования ЩЖ [80, 121, 126].

### 1.6.3. Ультразвуковая эластография

Методики эластографии, реализованные в современных ультразвуковых сканерах, основаны на различии свойств жесткости (эластичности) патологических и неизменных тканей организма при воздействии определенной деформации (импульсного или вибрационного давления, использования сдвиговых волн и пр).

Технология улучшения визуализации неоднородностей тканей по их сдвиговым характеристикам получила название **компрессионная (квазистатическая) ультразвуковая эластография (КЭГ, SE)** [131].

Изображение эластограммы при КЭГ является результатом анализа, обработки и «наложения» базового В-режима и «компрессионной» картины. В результате аппаратно-математического анализа жесткость тканей на экране отображается разными оттенками серого или определенным цветовым градиентом.

Неизменная паренхима ЩЖ при умеренной компрессии в режиме КЭГ при корректных аппаратных настройках и удовлетворительной визуализации чаще имеет равномерное мелко-, или среднезернистое, однородное, симметричное окрашивание [131]. Неодинаково жесткие неоднородные элементы ткани при внешней компрессии деформируются по-разному (эффект Strain-эффект), что позволяет выявлять очаговые образования, детализировать их форму, характеризовать структуру, степень однородности, границы [131–133].

Для качественной оценки узловых образований ЩЖ методом КЭГ используют различные классификации визуальной оценки, различиями в которых служит количество градаций эластотипов – от трех до шести [71, 72, 74, 81, 134, 135].

Использование визуальных шкал оценки КЭГ с оценкой жесткости по цветовому паттерну носит субъективный характер, и демонстрирует большой разброс значений диагностической эффективности: чувствительность – 16–100%, специфичность – 54–100%, точность метода – 67–93% (данные различных авторов приведены в таблице 4).

Таблица 4. Показатели информативности качественных характеристик компрессионной эластографии в диагностике рака щитовидной железы\*

Авторы	Год	N пац иен тов	N узло в	ЗНО	Тест «эластотип – ЗНО», кол- во градации	Ч, %	С, %	ПЗПТ %	ПЗОТ %	Точнос ть, %
Lyshchik A. [136]	2005	31	52	22	> 4 из 5	82,0	96,0	95,0	88,0	-
Rago T. [71]	2007	92	92	31	> 4 из 5	97,0	100,0	100,0	98,0	-
Asteria C. [72]	2008	67	86	17	> 3 из 4	94,1	81,1	55,2	98,2	83,7
Ferrari F.S. [137]	2008	23	23	9	> 3 из 4	88,0	78,0	72,0	91,0	82,0
Tranquart F. [138]	2008	96	108	6	> 3 из 4	100,0	93,1	46,2	100,0	-
Hong Y. [74]	2009	90	145	49	> 4 из 6	88,0	90,0	81,0	93,0	-
Rubaltelli L. [135]	2009	40	51	11	> 3 из 4	81,8	87,5	64,0	94,5	86,2
Gietka-Czernel M. [139]	2010	52	53	22	> 4 из 5	86,5	97,0	95,0	91,0	-
Kagoya R. [140]	2010	44	47	11	> 3 из 4	73,0	54,0	38,0	89,0	-
Friedrich-Rust M. [73]	2010	50	53	7	>3 из 4	86,0	87,0	50,0	98,0	-
Wang Y. [141]	2010	51	51	31	> 4 из 5	90,6	89,5	94,0	85,0	-
Bhatia K.S. [142]	2011	94	80	24	> 3 из 4	75,0	74,0	72,0	77,0	-
Moon HJ. [91]	2012	676	703	217	> 3 из 4 > 4 из 5	65,4 15,7	58,2 95,3	41,2 59,6	79,1 71,7	- -
Trimboli P. [78]	2012	446	498	126	> 3 из 4	81,0	62,0	42,0	91,0	67,0
Azizi G. [134]	2013	706	912	86	3 из 3	80,2	70,3	36,1	97,2	-

Cantisani V. [94]	2013	53	53	19	> 3 из 4	95,0	88,0	97,0	91,0	-
Авторы	Год	Н пац иен тов	Н узло в	ЗНО	Тест «эластотип – ЗНО», кол-во градации	Ч, %	С,%	ПЗПТ %	ПЗОТ %	Точность,%
Li F. [93]	2013	73	80	47	>3 из 4	94,0	90,0	-	-	92,5
Sui X. [143]	2016	97	109	66	> 4 из 5	80,3	88,4	91,4	88,4	83,5
Friedrich-Rust M. [81]	2016	602	657	90	> 3 из 4	68,5	75,2	30,4	93,8	-
Ballal S. [82]	2017	139	173	108	> 4 из 5	92,5	73,8	85,4	85,7	85,5
Ma H.J.[83]	2017	125	135	56	> 4 из 5	72,2	71,4	78,1	64,5	71,8
Катрич А.Н. [144]	2017	61	61	19	> 3 из 4	78,9	88,1	-	-	85,2
Kyriakidou G. [145]	2018	62	84	11	> 3 из 4	72,7	69,8	94,4	26,6	-
Zhao R-N. [85]	2018	307	367	217	> 3 из 4	87,1	66,0	78,0	78,5	78,5

\*Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗПТ – предсказательное значение положительного теста, ПЗОТ – предсказательное значение отрицательного теста

Среди проведенных мета-анализов (приведены в табл. 5) показатели диагностической эффективности методики КЭГ демонстрируют высокие значения общей чувствительности и специфичности, однако единства мнений исследователей о ведущей диагностической роли КЭГ в дифференциальной диагностике очаговой патологии ЩЖ нет.

Таблица 5. **Диагностическая эффективность качественной эластографии в оценке выявления злокачественных образований щитовидной железы (ROC-анализы)**

Авторы	Год	Н узлов	Общая Ч.	Общая С.	ПЗПТ, %	ПЗОТ, %	AUC (95% ДИ)
Bojunga J. [146]	2010	639	0,920 (0,880 – 0,960)	0,900 (0,850 – 0,950)	-	-	-
Razavi S.A. [79]	2013	2581	0,820 (0,770 – 0,900)	0,820 (0,530 – 0,910)	4,520 (1,760 – 9,630)	0,220 (0,120 – 0,350)	0,890 (0,870- 0,910)
Sun J. [147]	2014	5481	0,790 (0,770 – 0,810)	0,770 (0,760 – 0,790)	-	-	-
Ghajarzadeh M. [148]	2014	1180	0,860 (0,819 – 0,894)	0,667 (0,634 – 0,699)	3,82 (2,380 – 6,13)	0,16 (0,08 – 0,32)	-
Veer V. [133]	2015	5942	0,870	0,797	0,469	0,966	-

			(0,856 – 0,875)	(0,786 – 0,808)	(0,455– 0,483)	(0,961– 0,971)	
--	--	--	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	--

В ряде исследований добавление качественной оценки КЭГ к изображению в серой шкале способствует улучшению диагностической эффективности эхографии, повышая общую чувствительность дифференциальной диагностики [81, 131, 147], однако существуют работы, не выявившие этой закономерности [90, 137].

В последних рекомендациях по клиническому проведению эластографии ЩЖ, выпущенных Европейской федерацией Обществ по применению ультразвука в медицине и биологии (EFSUMB), отмечается, что критерий эластограмм «ЗНО – жесткий очаг, ДНО – мягкий очаг» не всегда соответствует картине РЩЖ, самые большие сложности остаются за группой фолликулярных раков [149].

Многими авторами отмечается, что полуколичественная оценка КЭГ с использованием средних показателей эластометрии более предпочтительна, чем качественная оценка в дифференциальной диагностике очаговой патологии ЩЖ [94, 140–142, 150, 154]. Полуколичественный анализ КЭГ получается путем сравнения жесткости узлового образования с окружающей неизменной паренхимой ЩЖ, при этом программное обеспечение ультразвукового оборудования вычисляет коэффициент деформации (Strain Ratio, SR).

**А.В. Борсуков** (2017) считает, что при  $SR > 2,5$  необходима морфологическая верификация очага независимо от его ультразвуковой картины и размеров. Однако при наличии микст-патологии (тиреоидит с узлообразованием) диагностические возможности полуколичественной оценки КЭГ значительно снижаются, а точка отсечения повышается, и для дифференциальной диагностики используется показатель  $SR > 5,03$  [152].

В работах разных исследователей пороговые значения индекса SR разнятся (см. табл. 6).

Несомненным минусом технологии КЭГ является субъективизм, в связи с чем для получения качественной эластограммы и для установления среднего значения SR необходимо провести, как правило, от 5 до 10 измерений [131, 139, 146, 152].

Таблица 6. Диагностическая эффективность полуколичественной эластографии в оценке выявления злокачественных образований щитовидной железы\*

Авторы	Год	Критерии	Ч, %	С,%	ПЗПТ,%	ПЗОТ,%	Точность %
Kagoya R. [140]	2010	SR $\geq$ 1,5	90,0	50,0	36,0	95,0	-
Xing P. [153]	2011	SR $\geq$ 3,79	97,8	85,7	-	-	-
Cantisani V. [94]	2013	SR $\geq$ 2,05	87,5	92,0	94,8	81,4	89,8
Russ G. [92]	2013	Quant. strain value > 0,045	74,2	91,1	98,0	90,0	-
Giusti M. [154]	2014	ELX2/1	94,0	11,0	56,0	-	55,0
Бедерина Е.Л. [155]	2014	SR $\geq$ 3	95,3	98,2	-	-	96,0
Friedrich-Rust M. [81]	2016	SR $\geq$ 2,66	58,4	77,7	30,1	92,0	-
Ma H.J. [83]	2017	SR $\geq$ 3,5	72,2	83,9	86,4	68,1	77,0

\*Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗПТ – предсказательное значение положительного теста, ПЗОТ – предсказательное значение отрицательного теста, SR – strain ratio

К недостаткам КЭГ также можно отнести операторозависимость, так как воздействующая сила имеет нелинейный характер и зависит от времени воздействия, что требует строгого соблюдения методологии выполнения [35, 149, 151, 155]. Также чувствительность метода КЭГ зависит от глубины расположения очага в ЩЖ; величина деформации уменьшается при глубоком расположении зоны интереса [152].

**Эластография сдвиговой волны** – ультразвуковая технология эластического картирования с использованием сдвиговых волн, представленная двумя методиками: точечной эластографией сдвиговых волн – p-SWE (термин ARFI – запатентованное название методики, представленной в сканерах фирмы Siemens) и двумерной эластографией сдвиговых волн (2D SWE) [118, 146].

Основа технологии состоит в том, что фокусированный ультразвуковой пучок проникает в ткани с помощью силового акустического излучения, затем создается возмущение в виде сдвиговых волн, и в зависимости от того, как быстро волна получает различные боковые отклонения в виде – поперечных колебаний, определяется жесткость исследуемой ткани [118, 146, 152].

Оценка количественных параметров жесткости ткани при pSWE включает следующие показатели: скорость сдвиговой волны, модуль Юнга, индексы эластичности, такие как Strain-Ratio/SWE-ratio, выраженные в килопаскалях или метрах в секунду. Чем выше показатель SWE-ratio (SR), тем жестче ткань в зоне интереса [149].

Эластографическая технология **Acoustic Radiation Force Impuls** (ARFI) представляет собой визуализацию импульса силы акустического излучения. В отличие от SWE, ARFI-визуализация получает информацию об эластичности по оси луча и использует множественные сигналы ультразвукового сдвигания, чтобы создать двумерную картину жесткости ткани [118].

Эластографическая картина неизменной ЩЖ, без наличия диффузных изменений и узловой патологии, характеризуется однородным окрашиванием паренхимы [84, 117, 151]. По данным **А.Н. Сенча** (2010), значение модуля Юнга в неизменной паренхиме ЩЖ – 11,3 (9,8–22,0) кПа, средняя скорость боковой волны в режиме ARFI – 2,8 м/с (1,7–3,5 м/с) [131].

В европейских рекомендациях по эластографии ЩЖ (2017) приводятся средние показатели SWE для ЩЖ в норме:  $1.6 \pm 0,18$  м/с [149].

В отношении дифференциальной диагностики диффузной патологии ЩЖ **Т.В. Иванишина** (2017) отмечает, что количественные параметры жесткости паренхимы малоинформативны [84].

Эластография сдвиговой волны показывает высокую диагностическую эффективность в диагностике очаговой патологии ЩЖ, однако основной проблемой является универсальное пороговое значение, которое следует выбирать для наиболее точного прогнозирования принадлежности к группе ДНО или ЗНО ЩЖ.

В таблице 7 приведены различные пороговые значения параметров SWE с указанием их диагностической эффективности, а в таблице 8 представлены общие показатели информативности (мета-анализы) эластографии сдвиговой волны в дифференциальной диагностике узловой патологии ЩЖ.

Таблица 7. Информативность параметров методик точечной эластографии сдвиговых волн и двумерной эластографии сдвиговых волн в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы\*

Авторы	Год	Параметры	Ч, %	С, %	ПЗП Т, %	ПЗО Т, %	Точность, %	AUC
Sebag F. [96]	2010	EI – 65 кПа	85,2	93,3	80,0	95,9	92,3	0,936
Huang Y. [156]	2011	EI – 65 кПа	83,3	91,4	74,2	94,9	-	-
Bhatia K.S. [157]	2012	EI – 34,5 кПа ER – 2 кПа	76,9 50,0	71,1 90,5	50,1 -	89,1 -	-	- 0,720
Bojunga J. [158]	2012	SWV – 2,57 м/с SWR – 1,57	57,1 57,0	85,4 84,0	37,5 -	92,9 -	-	0,690 0,710
Zhang Y-F. [159]	2012	SWV – 2,87 м/с SWR – 1,59	75,0 63,6	82,2 88,4	58,9 -	90,5 -	-	0,861 0,831
Wang T. [160]	2012	EI – 90,34 кПа	90,3	86,9	73,2	95,8	-	-
Hou X.J. [161]	2013	SWV – 2,42 м/с	80,0	89,2	69,6	93,5	-	-
Zhang F-J. [162]	2014	SWV – 2,90 м/с	91,3	85,1	80,7	93,4	-	-
Deng J. [29]	2014	SWV – 2,59 м/с	80,4	84,0	70,3	90,0	82,9	0,880
Liang X-N. [163]	2014	SWV – 3,65 м/с	81,8	82,8	-	-	-	-
Паршин В.С. [164]	2014	EI – 41,1 кПа	84,0	81,8	-	-	-	-
Liu B. [165]	2014	EI – 39,3 кПа	66,3	84,4	65,1	85,1	78,9	0,840
Xu J-M. [166]	2014	SWV – 2,90 м/с	91,3	85,1	80,7	93,4	-	0,860
Samir A.E. [167]	2015	EI – 22,3 кПа	82,0	88,0	75,0	91,0	-	0,810
Chen M. [97]	2016	EI – 27,65 кПа	84,6	84,2	79,9	88,0	84,3	-
Wang F. [106]	2016	EI ≥ 65,0 кПа EI – 26,3 кПа	87,6 93,8	57,9 50,0	82,3 86,1	50,0 63,3	90,6 89,7	-
Иванишина ТВ [84]	2017	EI – 48,3 кПа	71,8	96,4	88,4	90,0	-	-
Катрич А.Н. [145]	2017	EI > 44,2 кПа	70,0	98,4	-	-	84,2	-
Peng Q. [109]	2018	SWV – 3,2 м/с SWR – 1,195	73,5 67,3	80,6 88,9	83,7 89,2	69,0 66,7	76,5 76,5	0,777 0,813
Kyriakidou G. [145]	2018	SWV > 1,98 м/с SWR < 0,94	90,0 90,0	79,2 63,9	98,3 97,9	37,5 25,7	- -	-
Xu J. [213]	2020	-	-	-	-	-	-	0,813

\*Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗПТ – предсказательное значение положительного теста, ПЗОТ – предсказательное значение отрицательного теста, AUC – area under curve; параметры точечной эластографии сдвиговых волн и двумерной эластографии сдвиговых волн: EI – elasticity index, ER – elasticity ratio, SWV – shear wave velocity, SWR – shear wave ratio.

Таблица 8. Информативность эластографии сдвиговой волны в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы (мета-анализы)\*

Авторы	Год	Методика	Н исследований	Н узлов	Общая Ч.	Общая С.	ПЗПТ, %	ПЗОТ, %	Точность	AUC
Zhang B. [168]	2013	SWE	13	698	0,840 (0,760–0,900)	0,90 (0,870–0,920)	7,39 (4,09–13,35)	0,20 (0,13–0,29)	-	0,920
Veer V. [133]	2015	SWE	38	5942	0,859 (0,829–0,889)	0,891 (0,865–0,918)	0,603 (0,562–0,645)	0,970 (0,956–0,985)	0,886 (0,859–0,913)	-
Zhan J. [169]	2015	ARFI	16	2147	0,800 (0,730–0,870)	0,850 (0,800–0,900)	-	-	-	0,910
Liu B.J. [170]	2015	ARFI	13	1854	0,810 (0,770–0,840)	0,840 (0,810–0,860)	5,21 (3,56–7,62)	0,23 (0,17–0,32)	-	0,910
Chang N. [171]	2018	SWE	20	3397	0,680 (0,660–0,700)	0,850 (0,840–0,870)	-	-	-	0,904

\*Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗПТ – предсказательное значение положительного теста, ПЗОТ – предсказательное значение отрицательного теста, AUC – area under curve.

Таким образом, эластография сдвиговой волной демонстрирует высокие показатели диагностической эффективности, улучшает информативность традиционного УЗИ в диагностике РЦЖ, однако, как методика имеет ограничения в узлах ЦЖ с кистозным компонентом, крупными калификациями, очагах малого размера (<5 мм) или поверхностно расположенных (<10 мм) [131, 156, 168, 172].

#### 1.6.4. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением

УЗИ с контрастным усилением (контраст-усиленное ультразвуковое исследование, КУУЗИ, contrast-enhanced ultrasonography, CEUS) характеризуется внутривенным (или другим) введением в организм ультразвукового контрастного препарата (УКП, эхоконтраста), обеспечивающим контрастное усиление визуализации определенной степени выраженности [118].

Первые работы, посвященные использованию контрастирования в А- и М-режимах ультразвукового сканирования, были опубликованы в конце 60-х гг. XX

века, тогда УКП использовались для усиления ультразвукового сигнала при детализации структур сердца, выявления внутрисердечных шунтов и обнаружения регургитации крови через клапаны [173, 175].

В первых публикациях, посвященных КУУЗИ очаговой патологии ЩЖ, использовался УКП «Левовист» (Levovist, SHU 508 A, Schering, Berlin, Germany), представляющий собой микропузырьки газа с галактозой, стабилизированные пальмитиновой кислотой [13–16, 173].

Сегодня применение УКП одобрено более чем в 70 странах мира. Наиболее применяемые из них: «Соновью» («SonoVue», Bracco SA, Milan, Italy), «Сонозид» («Sonazoid», Daiichi-Sankyo, GE Tokyo, Japan), «Дефинити»/«Люминити» («Definity» / «Luminity» Lantheus Medical Imaging, Billerica, США). Использование «Соновью» было одобрено Европейским Медицинским Агентством в 2001 г. Данный УКП разрешен в Европе, Китае, Индии, Южной Корее, Гонконге, Новой Зеландии, Сингапуре, Бразилии [173].

УКП второго поколения «Соновью» – это суспензия микропузырьков (диаметр 90% пузырьков менее 5 мкм), заключенных в упругую мембрану фосфолипидов, которая позволяет отображать сосуды паренхиматозной микроциркуляции до 40 мкм [196]. Микропузырьки наполнены инертным газом с низким уровнем растворимости в воде (гексафторид серы SF<sub>6</sub>), который при внутривенном введении контрастирует только внутрисосудистое пространство, оставаясь агентом кровяного пула, что фармакокинетически отличает УКП от РФП и парамагнетиков, которые распределяются во всей межклеточной жидкости [173]. Один миллилитр готового к применению УКП содержит двести миллионов микропузырьков гексафторида серы; данного количества газа достаточно для контрастирования всего кровеносного русла в течение нескольких минут, после чего УКП диффундирует через мембраны альвеолярного комплекса легких и выделяется в процессе дыхания с воздухом [17].

Мембраны микропузырьков служат границей раздела фаз, обладают высоким уровнем сопротивления давлению, обеспечивают увеличение числа отражаемых поверхностей, что – приводит к сильному обратному рассеиванию ультразвукового сигнала, выражающемуся в высокой эхогенности микропузырьков. Разница

акустического импенданса между газом, заполняющим микропузырек, и окружающими его тканями из-за низкой растворимости гексафторида серы обеспечивает резонирующие свойства при низком акустическом давлении (так называемые стабильные нелинейные колебания). Интенсивность отражаемого сигнала зависит от концентрации микропузырьков и частоты ультразвуковых лучей. При использовании УКП удается достичь усиления ультразвукового сигнала более чем на 25 дБ, что соответствует 1000-кратному усилению [176, 196].

К преимуществам КУУЗИ можно также отнести возможность непрерывного динамического изучения характера контрастирования во время всех сосудистых фаз с контролем в режиме реального времени. При РКТ и МРТ с контрастным усилением сканирование проводится лишь в (или через) отдельные промежутки времени, для процедуры требуется заранее устанавливать временные точки сканирования и отслеживать болюс контраста [17].

При КУУЗИ пациент подвергается такому же воздействию ультразвуковых лучей, что и при обычном ультразвуковом исследовании [177]. Хорошая переносимость УКП позволяет вводить их повторно при необходимости в течение одного исследования [17, 185].

Эхоконтрасты имеют высокую степень безопасности, характеризуются низкой частотой нежелательных воздействий, при их использовании отсутствует кардио-, гепато- или нефротоксические эффекты [177]. Незначительные побочные явления после процедуры КУУЗИ отмечаются менее чем в 5% случаев и обычно проявляются в виде временного дискомфорта в месте инъекции и/или приступы тахикардии [12, 178, 179, 185].

Необходимость проводить лабораторные анализы для оценки функции печени или почек до введения эхоконтрастов отсутствует [12, 17, 180]. Основной причиной тяжелых нежелательных осложнений при КУУЗИ являются анафилактикоидные реакции [17, 173, 177, 178].

В последнем пересмотре клинических рекомендаций Европейской федерации Обществ по применению ультразвука в медицине и биологии (EFSUMB) по применению УКП для внепеченочной локализации подраздел ЩЖ не представлен

[181]. Однако уже накоплен достаточный опыт в оценке эффективности КУУЗИ в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ, чтобы утверждать, что применение УКП повышает диагностическую точность рутинного УЗИ и может помочь в определении зон и участков для проведения процедуры ТАПБ [19, 29, 31, 80, 95, 97, 137, 182–184, 186].

Результаты мета-анализов, проводившихся в течение последнего десятилетия, и посвященных дифференциальной диагностике узловых образований на основе КУУЗИ, представлены в таблице 9.

Таблица 9. Показатели информативности проведенных мета-анализов, посвященных контраст-усиленному ультразвуковому исследованию щитовидной железы\*

Авторы	Год	N исследований	N узловых обр.	ЗНО	Общая Ч.	Общая С.	ПЗПТ	ПЗОТ	AUC
Yu D. [182]	2014	7	597	257	0,853 (0,803–0,894)	0,876 (0,836–0,909)	5,822 (3,508–9,663)	0,195 (0,129–0,295)	0,916
Sun B.[183]	2015	25	1154	424	0,88 (0,85–0,91)	0,90 (0,88–0,92)	8,69 (5,76–13,09)	0,15 (0,12–0,19)	0,946
Ma X. [18]	2015	13	1127		0,90 (0,88–0,93),	0,86 (0,83–0,89)	7,40 (3,63–15,08)	0,16 (0,09–0,28)	0,940
Liu Q. [19]	2018	33	3808	1840	0,88 (0,85–0,91)	0,88 (0,83–0,91)	7,1 (5,2 – 9,8)	0,13 (0,10 – 0,18)	0,940
Zhang J. [20]	2020	37	4962	-	0,87 (0,86–0,88)	0,83 (0,82–0,85)	5,38 (4,28 – 6,76)	0,17 (0,14 – 0,20)	0,926

\*Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗПТ – предсказательное значение положительного теста, ПЗОТ – предсказательное значение отрицательного теста, AUC – area under curve; для показателей в скобках указан 95% доверительный интервал (95%ДИ, 95%СІ).

Показаниями для КУУЗИ ЩЖ чаще являются [5, 185]:

- узлы различных размеров и структуры для уточнения их микроваскуляризации: при впервые выявленных узлах с ультразвуковыми признаками РЩЖ и/или при появлении признаков злокачественности образования (быстрый рост, значительное изменение эхоструктуры, изменение васкуляризации и

другие ультразвуковые признаки) за короткий временной промежуток – (6–12 месяцев);

- многокамерные и сложные кисты (чаще при наличии гиперваскуляризации в тканевом компоненте);
- несоответствие данных УЗИ клинической картине, спорная трактовка, разноречивые или взаимоисключающие результаты нескольких методов исследования.

Общими противопоказаниями к применению УКП являются [17, 173, 185]:

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- острый коронарный синдром, клинически нестабильная ишемическая болезнь сердца, острая сердечная недостаточность III–IV функционального класса или тяжелая аритмия, ухудшение течения заболевания сердца за последние 7 дней, недавняя операция на коронарных артериях, неконтролируемая артериальная гипертензия;
- тяжелая форма легочной гипертензии, респираторный дистресс-синдром взрослых; пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких,
- острый период неврологических заболеваний;
- проведение экстракорпоральной ударно-волновой терапии в ближайшие 24 часа.

К основным ограничениям применения КУУЗИ относят [17, 177, 185]:

- неоптимальность зоны визуализации (глубокое расположение / поверхностное расположение, особые условия сканирования);
- малые размеры интересующего участка (наименьшие выявляемые при КУУЗИ размеры образований находятся в диапазоне 3–5 мм в диаметре);
- детский возраст, беременность, период грудного вскармливания – активно обсуждаются экспертами; отдельно отмечено, что предполагаемые противопоказания возможно отменить на основании клинического мнения и специального информированного согласия [17, 179–181].

По данным различных авторов, диагностические показатели КУУЗИ ЩЖ с УКП «Соновью» в дифференциальной диагностике очаговой патологии ЩЖ представлены с высокой вариабельностью в диапазоне чувствительности от 68,0% до 97,6% и специфичности от 57,0% до 98,7% (см. табл.10).

Таблица 10. Показатели информативности контраст-усиленного ультразвукового исследования в диагностике рака щитовидной железы\*

Авторы	Год	Ч	С, %	ПЗПТ, %	ПЗОТ, %	Точность, %	AUC (95%ДИ)
Nemes U. [24]	2010	76,9	84,8	66,7	90,3	82,6	-
Li F. [93]	2013	82,9	81,4	67,5	88,9	82,6	-
Giusti M. [95]	2013	68,0	67,0	76,0	-	64,0	-
Pan J. [186]	2013	86,7	95,8	-	-	91,0	-
Cantisani V. [94]	2013	79,0	91,0	83,0	89,0	-	-
Deng J. [29]	2014	82,1	84,9	71,9	91,0	84,0	-
Jiang J. [96]	2015	89,8	91,8	93,1	91,0	88,0	0,908 (0,847–0,969)
Schleder S. [187]	2015	81,0	92,0	97,0	63,0	-	-
Li F. [188]	2015	88,0	80,0	-	-	85,0	-
Sui X. [143]	2016	81,8	90,7	93,1	90,7	85,3	0,883 (0,810–0,956)
Prieditis P. [189]	2016	82,0	57,0	-	70,0	-	-
Chen M. [97]	2016	87,5	86,3	90,3	86,8	82,6	-
Zhang Y. [108]	2017	77,3	93,9	79,5	93,5	90,0	-
Ракигина Д.А. [32]	2017	94,1	87,5	97,0	77,8	92,8	-
Tian Q. [190]	2018	86,7	91,3	-	-	-	0,862 (0,813–0,924)
Zhao H. [66]	2018	89,5	88,3	87,9	89,8	88,9	-
Xu Y. [112]	2019	85,7	83,3	88,4	79,7	-	0,867 (0,830–0,905)
Li X. [21]	2020	86,1	89,3	90,6	84,3	87,6	0,916 (0,871–0,961)
Xu J. [213]	2020	67,8	75,4	-	-	-	0,704 (0,614–0,823)

\*Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗПТ – предсказательное значение положительного теста, ПЗОТ – предсказательное значение отрицательного теста, AUC – area under curve, площадь под кривой.

По данным **Д.А. Ракитиной** (2017) применение методики КУУЗИ в диагностике РЩЖ позволила повысить специфичность и диагностическую точность метода на 8% по сравнению со стандартным методом [32].

**Х. Li** с соавторами (2020) при сравнении диагностической информативности качественной оценки КУУЗИ и классификации TI-RADS в диагностике РЩЖ отмечают, что методика КУУЗИ имеет преимущество для узлов размером менее 1 см, демонстрируя более высокую специфичность [21].

Введение новой методики в диагностический алгоритм часто сталкивается со сложностью использования новой терминологии и описания получаемых данных; что касается процедуры КУУЗИ, дискуссия затрагивала описание качественного характера васкуляризации и оценку перфузии УКП. В первых публикациях, в отношении контрастирования ЗНО ЩЖ, по аналогии с лучевыми методами диагностики, отмечалось, что злокачественные узлы демонстрирует повышенную внутреннюю васкуляризацию (без уточнения степеней градации и характера распределения УКП) [194]. По мере накопления научной базы описательная часть качественного протокола контрастирования расширилась, однако до сих пор не имеет унификации наименований [17, 28].

Говоря о качественной характеристике КУУЗИ, большинство исследователей отмечают, что для ДНО ЩЖ высокоспецифичным является периферическое кольцевидное контрастное усиление [80, 82, 189, 195, 214]. Также к доброкачественным качественным характеристикам контрастирования относят четкость контуров и однородность контрастирования [32, 143, 195]. Гипоконтрастность и неоднородный характер поступления и распределения УКП в структуре очагового образования – высокоспецифичные злокачественные характеристики [82, 98, 108, 185, 189, 196, 214].

Показатели диагностической эффективности этих качественных характеристик представлены в таблицах 11 («неоднородное контрастирование») и 12 («гипоконтрастирование»).

Таблица 11. Показатели информативности качественного параметра «неоднородное контрастирование» в диагностике рака щитовидной железы\*

Авторы	Год	Ч, %	С, %	ПЗПТ,%	ПЗОТ,%	Точность, %
Zhang B. [194]	2010	88,2	92,5	91,8	89,1	90,4
Ma J-J. [80]	2014	90,4	91,0	-	-	-
Yuan Z. [26]	2015	78,4	85,4	82,9	81,4	-
Deng J. [29]	2015	73,1	75,3	74,8	-	
Wu Q. [31]	2016	50,6	90,7	77,6	74,3	75,1
Prieditis P. [189]	2016	88,0	34,0	56,0	78,0	62,0
Ma H.J. [83]	2017	83,5	82,9	88,0	78,3	83,7
Ballal S. [82]	2017	92,5	93,2	95,2	88,2	92,4
Zhang Y. [108]	2017	40,5	92,3	73,9	74,2	74,2
Zhao RN. [85]	2019	82,0	74,0	82,0	74,0	78,7

\*Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗПТ – предсказательное значение положительного теста, ПЗОТ – предсказательное значение отрицательного теста

Таблица 12. Показатели информативности качественного параметра «гипоконтрастирование» в диагностике рака щитовидной железы\*

Авторы	Год	Ч, %	С, %	ПЗПТ,%	ПЗОТ,%	Точность, %
Deng J. [29]	2013	82,1	84,9	71,9	91,0	84,0
Ma J-J. [80]	2014	66,0	82,1	-	-	-
Yuan Z. [26]	2015	78,4	95,1	93,6	83,0	-
Zhao R-N. [30]	2015	97,6	85,7	93,0	94,7	93,5
Deng J. [29]	2015	73,1	80,2	-	-	78,8
Wu Q. [31]	2016	41,6	95,7	86,1	72,0	74,7
Prieditis P. [189]	2016	82,0	56,0	64,0	77,0	69,0
Ma H.J. [83]	2017	78,5	55,4	71,3	64,6	68,9
Ballal S. [82]	2017	82,4	96,9	97,8	76,8	89,3
Zhang Y. [108]	2017	40,5	92,3	73,9	74,2	74,2
Zhao RN. [85]	2019	56,7	73,3	75,5	53,9	63,5

\*Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗПТ – предсказательное значение положительного теста, ПЗОТ – предсказательное значение отрицательного теста

К дополнительным качественным характеристикам злокачественности большинство исследователей также относят неправильную форму и нечеткие контуры контрастного усиления [26, 83, 191].

Имеется множество работ, характеризующих диагностическую эффективность комплексного применения КУУЗИ, КЭГ, SWE, ARFI, и различных их комбинаций для дифференциальной диагностики солидных образований в ЩЖ [29, 94, 95, 137, 191].

Еще одним из перспективных направлений использования КУУЗИ можно назвать до- и послеоперационный контроль радиочастотной абляции ДНО ЩЖ и шейных ЛУ после РЩЖ [192, 193].

Исследуя последние международные публикации, можно утверждать, что большие перспективы имеет интеграция параметров контрастирования в классификацию TI-RADS: тем самым данные, полученные при использовании методик КУУЗИ и КЭГ, становятся дополнительными экспертными характеристиками данного комплексного подхода [66, 141, 197].

#### **1.6.4.1. Количественный анализ перфузии (ТИС-анализ)**

Получение перфузионных изображений при КУУЗИ ЩЖ наблюдается в течение двух временных промежутков [5, 185]:

1. артериальная фаза, начинающаяся с момента поступления эхоконтраста (обычно через 10–20 секунд после в/в введения) и продолжающаяся до 30–45 секунд (в течение этого времени усиление, как правило, нарастает);

2. венозная фаза (обычно начинается с 30–45-й секунды после в/в введения – усиление сначала показывает плато, а затем медленно снижается до уровня шума).

До появления соответствующего технического программного обеспечения ультразвуковых аппаратов для работы off-line количественная оценка КУУЗИ включала лишь визуальную оценку характеристик кинетики (time-intensity curves, ТИС) [5, 175]. Качественная характеристика видеоданных позволяла определять такие временные параметры, как время до пика интенсивности (ТPI), параметры среднего времени транзита (МТТ) и пр. Однако нелинейное сжатие, использовавшееся для построения сигнала, искажало реальные временные

характеристики кривой ТПС [17]. Ультразвуковое оборудование, имеющее встроенные программы анализа перфузии УКП, использует для построения ТПС-кривых серию сырых данных и позволяет более точно оценивать характеристики «время–интенсивность». Безусловно, количественный анализ увеличивает продолжительность процедуры КУУЗИ за счет времени постобработки, однако введение количественной оценки снижает риск субъективизма и обеспечивает более объективные данные [163, 182, 196, 197].

Многими авторами отмечено, что динамическое КУУЗИ с последующим анализом кривой «время–интенсивность» дает возможность лучше понимать патофизиологию неоангиогенеза при различных патологиях ЩЖ и расширяет перспективы метода в дифференциальной диагностике образований [180, 196–199].

Технология трехмерной визуализации КУУЗИ (3D CEUS) с алгоритмами оценки пространственного расположения мелких кровеносных сосудов в очаговых образованиях ЩЖ представлена лишь в некоторых ультразвуковых сканерах и описана в единичных зарубежных работах, однако была выявлена корреляция между морфологией узла и распределением кровеносных сосудов в ЗНО. Авторы указывают на высокую перспективность методики для дифференциальной диагностики очаговой патологии ЩЖ [200, 201].

Первые попытки дифференцировать РЩЖ и фолликулярные аденомы на основании характеристик ТПС-кривых были проведены **G. Argalia** с соавторами (2002) с УКП первого поколения «Левовист» [15]. Авторы ограничились лишь визуальной оценкой характеристик кинетики, без определения количественных параметров. В работе большинство очаговых образований ЩЖ демонстрировало гиперконтрастирование. Все узловые образования показали сходное, быстрое распределение УКП без разницы во времени наступления контрастирования. Для большинства ДНО ЩЖ ТПС-кривая была равномерна и монофазна, а для РЩЖ график имел неравномерную, полифазную кривую.

Первыми, кто привел количественные параметры перфузии УКП, были **T.V. Bartolotta** и его соавторы (2006) [202]. Экспозиция «Левовиста» рассчитывалась за

определённые промежутки времени для неизменной паренхимы и узловых образований ЩЖ. На основании полученных перекрывающихся результатов – достижения пика интенсивности контрастирования очаговой патологии и неизменной ткани ЩЖ – автор заключил, что метод неприменим в дифференциальной диагностике.

В последующем столь же противоречивые результаты были получены при работе с УКП второго поколения. Оценивая перфузию эхоконтраста, **M. Friedrich-Rust** (2010) и **H. Gong** с соавторами (2014) отмечали, что количественные значения «время достижения пика контрастирования (ТPI (с))» и «время вымывания УКП» статистически не различаются в группах ДНО и ЗНО ЩЖ, на основании чего был сделан вывод, что не существует специфических картин контрастирования очаговой патологии ЩЖ [73, 195].

В своей работе **U. Nemes** с соавторами (2012) представили более детальный анализ качественной оценки КУУЗИ ЩЖ [24]. Помимо приведенных значений – максимума интенсивности контрастирования (PI) для ДНО –  $21,1 \pm 4,0$  дБ, для ЗНО –  $22,8 \pm 4,1$  дБ; ТPI для ДНО –  $22,0 \pm 6,9$  с, для ЗНО –  $27,3 \pm 11,1$  с (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение), – также оценивали отношение абсолютной интенсивности к базовой интенсивности в разные временные промежутки кривой вымывания. Именно этот параметр продемонстрировал хорошие показатели информативности. Чувствительность теста «отношение интенсивности  $>2,35$  через 20 секунд после пика интенсивности – РЩЖ» была 76,9%, специфичность – 84,8%, ПЗПТ – 66,7%, ПЗОТ – 90,3%, точность – 82,6%.

**M. Giusti** с соавторами (2014) продолжили работу с индексами количественной оценки КУУЗИ [154]. Были определены площади под кривой: для индекса PI – 0,830, для индекса ТPI – 0,860. Для диагностики ЗНО ЩЖ область значений индекса PI  $< 0,99$  характеризовалась чувствительностью 37,7%, специфичностью 75,5%; а область значений индекса ТPI  $>0,98$  – 56,6% и 75,5% соответственно.

Целью работы **J. Jiang** с соавторами (2015) было изучение особенностей количественного анализа КУУЗИ в дифференциальной диагностике узловых

образований ЩЖ [96]. Среди них было 68 случаев папиллярного рака и 145 ДНО (узловой зоб – 98, фолликулярные аденомы – 47). При анализе кривых «время–интенсивность» учитывались IМАХ (максимальная пиковая интенсивность, безразмерный показатель) и ТРІ (с). При папиллярном раке значения IМАХ составили  $84 \pm 9$ , ТРІ –  $17 \pm 1$  с, для ДНО ЩЖ –  $121 \pm 17$  и  $14 \pm 1$  с соответственно. Статистически значимые различия между папиллярным раком и доброкачественными нозологическими подгруппами были выявлены только по параметру IМАХ ( $P < 0,05$ ). Оценка информативности данного теста (ROC-анализ) авторами не проводилась.

В дальнейшем авторы [184] продолжили исследование количественной оценки перфузии, вводя новые параметры количественной оценки – для ЗНО были представлены значения Time of enhancement beginning (с) –  $13,13 \pm 4,32$ , ТРІ (с) –  $21,37 \pm 5,11$ , Peak intensity (%) –  $41,40 \pm 14,10$ ; для ДНО –  $12,2 \pm 3,46$ ,  $18,3 \pm 4,87$  и  $85,58 \pm 10,76$  соответственно. Статистически значимая разница между группами папиллярного рака и ДНО была выявлена только по параметру PI ( $P < 0,05$ ). Площадь под кривой для КУУЗИ составила  $0,908 \pm 0,031$  (95% ДИ 0,847 – 0,969).

Исследователи под руководством **С.М. Wendl** (2015) в своей работе продемонстрировали, что пациенты с РЩЖ (N=20) имели полное вымывание в поздней фазе контрастирования, что было не характерно для пациентов с ДНО [198]. Время наступления максимального контрастирования (ТРІ) отличалось между центральными отделами карцином и окружающей паренхимой ( $P < 0,05$ ), а также между ТТР в пограничной зоне и в окружающих тканях ( $P = 0,01$ ). КУУЗИ в сочетании с анализом кривых интенсивности времени, по мнению авторов, позволило дать динамическую оценку микроваскуляризации ЩЖ, что применимо в дифференциальной диагностике.

**F. Gu** с соавторами (2018) в своем исследовании отметили, что относительные значения перфузии УКП для ЗНО отличны от ДНО: для карцином характерны сниженные значения PI, поздний ТРІ, более мягкий  $MSC_{WI}$  (maximum slope coefficient of wash-in), меньшие значения под кривой наступления контрастирования и кривой вымывания, ранее МТТ (mean transit time) [199].

Также сниженные показатели максимальной пиковой интенсивности контрастирования для ЗНО ЩЖ демонстрирует исследование **S. Ballal** с соавторами (2017): ЗНО –  $42 \pm 4,8$ , ДНО –  $54 \pm 5,4$ . Характеристики наступления пика контрастирования (ТPI (с)) не выявили статистически значимой разницы: для ЗНО ЩЖ –  $19,21 \pm 1,3$ ; для ДНО –  $17,77 \pm 6,6$  [82].

В работе **R-N. Zhao** с соавторами (2015) количественный параметр «пик интенсивности» (PI) и качественная характеристика «тип контрастирования» имеют статистически значимые различия в группах ЗНО и ДНО ЩЖ [30]. Низкая интенсивность достижения пика контрастирования для ЗНО демонстрировала диагностические параметры: чувствительность – 85,4%, специфичность – 52,4%, ПЗПТ – 77,8%, ПЗОТ – 64,7%, точность – 74,2%.

Таким образом, за двадцать лет с момента первой публикации о проведении КУУЗИ ЩЖ поменялось поколение УКП, модифицировалась методика эхоконтрастирования, но так и не были определены стандарты для проведения процедуры, дозировки УКП, пороговые значения для дифференциальной диагностики узловых образований, унификации аббревиатур и наименований количественной оценки. Отмеченное выше и является ограничением широкого применения данного метода.

### 1.7. Тонкоигольная аспирационная биопсия

На сегодняшний день ТАПБ с последующим цитологическим исследованием является основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ и ЛУ [34, 38, 46, 203, 204]. В отдельных случаях уточняется гистогенетическая принадлежность полученного материала [37].

Показаниями к ТАПБ под ультразвуковым контролем узловых образований ЩЖ являются [8, 34, 35, 39, 41, 203–206, 210]:

- узловые образования ЩЖ, равные или превышающие 1 сантиметр в диаметре (для уточнения их морфологической структуры);

- узловые образования менее 1 см, с ультразвуковой картиной РЩЖ или если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ;
- появление признаков злокачественности в процессе динамического наблюдения (6–12 мес.);
- многокамерные и сложные кисты (чаще при наличии гиперваскуляризации в тканевом компоненте);
- несоответствие данных УЗИ клинической картине, спорная трактовка, разноречивые или взаимоисключающие результаты нескольких методов исследования;
- метастатическое поражение ЛУ шеи, когда не определен их источник;
- предварительная цитологическая верификация перед проведением малоинвазивных манипуляций или перед хирургическим вмешательством;
- рецидивный зоб (при подозрении на рецидив РЩЖ).

Выбор других зон для пункции зависит от конкретной клинической ситуации [203].

Цитологи оценивают собранный материал ТАПБ согласно международной классификационной схеме интерпретации BETHESDA Thyroid Classification (2009), которая состоит из 6 вариантов заключений и целью которой является оценка риска злокачественности [8, 38, 207].

С 2015 г. данная классификация рекомендована к применению на территории Российской Федерации [39]. Согласно предложенному делению, категория 1 определяется как неинформативная пункция; категория 2 – доброкачественные изменения (коллоидные и аденоматозные узлы, АИТ, подострый тиреоидит); категории 5 и 6 – подозрение на злокачественное новообразование [8]. Особый интерес представляют категория 3 – атипия неопределенного значения (сложная для интерпретации пункция с подозрением на ЗНО) и категория 4 (фолликулярная неоплазия, подозрение на фолликулярную неоплазию) [8]. Сложности с дифференциальной диагностикой узловой патологии ЩЖ возникают по причине того, что в настоящее время методы исследования в патоморфологии обладают

низкой разрешающей способностью интраоперационной диагностики «фолликулярных» заболеваний ЩЖ (таких как аденоматозный зоб, аденома, фолликулярный вариант папиллярного либо медуллярного рака и фолликулярный рак). Точность цитологической диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака и фолликулярного рака составляет – 82,8%, демонстрируя при этом низкую чувствительность – 23,1% [49].

Унификация заключений цитологического исследования уменьшила влияние разных патоморфологических школ на принятие решения о принадлежности узлового образования к ЗНО, позволила существенно повысить чувствительность и специфичность ТАПБ, однако категория 3 остается главной темой междисциплинарных споров [129, 167, 208, 209].

Помимо сложности морфологической дифференциальной диагностики, на результативность метода пункционной биопсии оказывают влияние следующие факторы: квалификация врача, проводящего пункцию, квалификация врача-цитолога, соблюдение правильной техники изготовления мазков, количество полученного материала. К сложностям получения качественного материала при проведении ТАПБ могут привести узловые образования с массивной кистозной дегенерацией, обширными зонами фиброза и кальцификации [34, 210].

Таким образом, обзор литературы показывает, что существующие традиционные методы диагностики являются недостаточно чувствительными и/или специфичными, а большинство лучевых методов диагностики сложны и дороги в практическом применении и недоступны широким слоям населения, в связи с чем проблема поиска новых методов диагностики сохраняет свою актуальность.

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика пациентов

В основу работы положены результаты ретроспективного сопоставления данных ультразвуковых заключений с результатами цитологического и гистологического исследований, проведенных на базе диагностических отделений НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД» (Ярославль), кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва) в период с декабря 2014 по сентябрь 2016 г.

Ультразвуковое исследование ЩЖ с контрастным усилением проведено 157 пациентам с узловыми образованиями ЩЖ. Качественная и количественная оценка контрастного усиления узловых образований ЩЖ проведена 154 пациентам с патологией ЩЖ: 73 больным с узловыми образованиями, вызывающими подозрение на РЩЖ и 81 пациенту с очаговыми изменениями, не вызывающими по данным ультразвукового исследования подозрений на злокачественность.

Критерии включения в группу исследования:

- пациенты старше 18 лет, с выявленными при УЗИ узловыми (в случае АИТ – очаговыми) изменениями ЩЖ;
- отсутствие противопоказаний к проведению КУУЗИ;
- отсутствие противопоказаний к использованию УКП;
- наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения из группы исследования:

- наличие противопоказаний к проведению КУУЗИ (острый коронарный синдром, клинически нестабильная ишемическая болезнь сердца, острая сердечная недостаточность III–IV функционального класса или тяжелая аритмия, острый период неврологических заболеваний, беременность или период грудного вскармливания);
- гиперчувствительность к УКП на основе гексафторида серы;

- отсутствие информированного согласия пациента;
- рецидивные случаи очаговой патологии ЩЖ (состояние после операции, метастатическое поражение).

Форма информированного согласия и протокол клинического исследования были утверждены согласно нормативным требованиям лечебного учреждения. Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 14.07.2017 г. (протокол № 6).

Гендерный состав группы – 132 женщины (85,7%), 22 мужчины (14,3%) (гендерное соотношение – 6:1), возраст пациентов находился в диапазоне 21–76 лет. Наиболее часто встречающаяся возрастная группа, характерная для исследования – 51–60 лет (24,6 %). Средний возраст больных составил 51,2 года. Данные распределения пациентов по возрастам представлены в таблице 13 и в виде диаграммы на рисунке 1.

Таблица 13. Гендерное распределение пациентов с очаговыми образованиями щитовидной железы

Признаки	Пол		Возраст					
	м	ж	20 – 30	31 – 40	41 – 50	51 – 60	61 – 71	≥70
Абсолютная частота, N	22	132	11	26	37	38	37	5
Относительная частота (%)	14,3	85,7	7	17	24	25	24	3

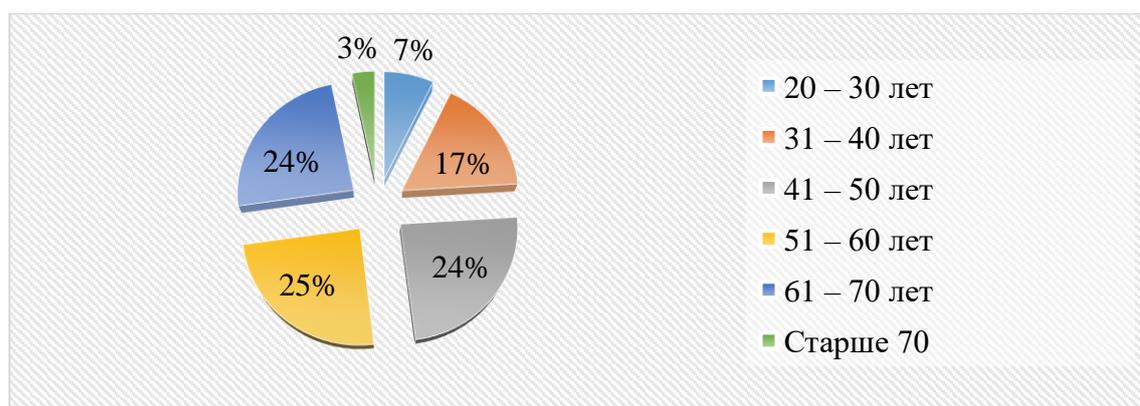


Рис. 1. Диаграмма частот распределения пациентов с очаговой патологией щитовидной железы по возрасту (N=154)

Среди морфологических форм ЗНО ЩЖ наиболее часто встречался папиллярный рак – у 64 пациентов (41,6%), фолликулярный рак был выявлен в 9

случаях (5,8%). Карциномы ЩЖ наиболее часто встречались в возрастном промежутке 61–70 лет (19 случаев), средний возраст пациентов составил  $51,8 \pm 12,5$  (здесь и далее  $M \pm SD$ ), при этом преобладали женщины – 80,8% (59 случаев). Распределение пациентов по нозологическим формам и графически представлено в таблице 14 и в виде диаграммы на рисунке 2.

Таблица 14. Распределение пациентов с очаговыми образованиями щитовидной железы по нозологическим формам

	Форма	Абсолютное количество	Относительное количество (%)
Злокачественные образования (N=73)	Папиллярный рак	64	41,6
	Фолликулярный рак	9	5,8
Доброкачественные образования (N=81)	Фолликулярная аденома	56	36,4
	АИТ с узлообразованием	13	8,4
	Коллоидные узлы ЩЖ	12	7,8
		<b>154</b>	<b>100</b>

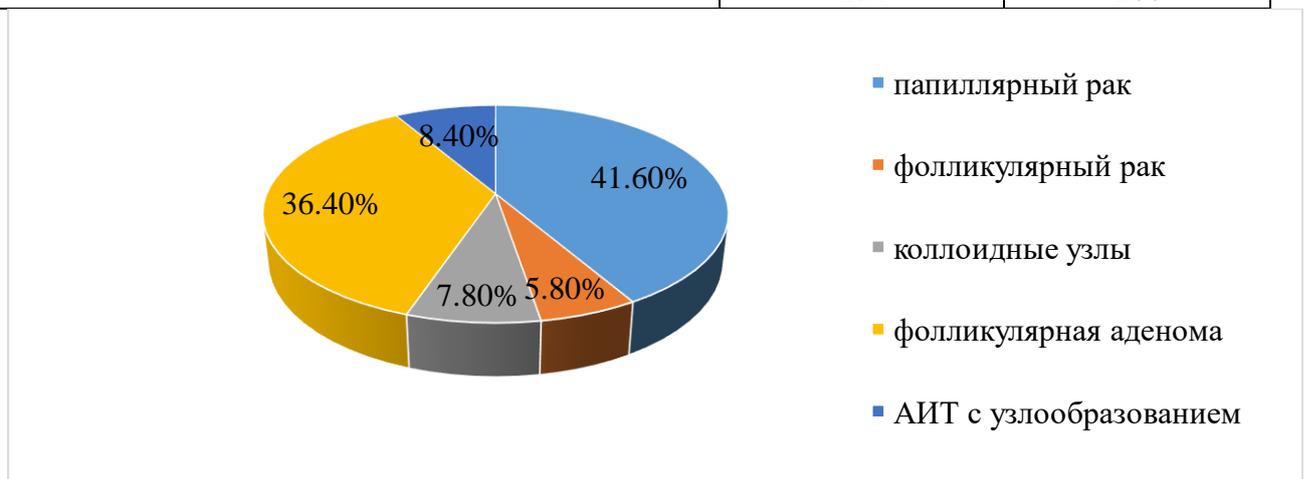


Рис. 2. Диаграмма частот распределения пациентов с очаговой патологией щитовидной железы по нозологическим формам (N=154)

Все пациенты с заключением РЩЖ, определенным по результатам цитологического исследования, прооперированы в хирургическом стационаре, диагноз подтвержден гистологически.

Хирургическое пособие в случае ЗНО: резекция ЩЖ – 3 (4,1%), экстирпация ЩЖ – 44 (60,3%), (геми)-тиреоидэктомия – 26 (35,6%). Распространенность первичной опухоли, классифицированная по системе TNM [2], была следующая: T1 (опухоль 2 см или менее в наибольшем измерении в пределах ЩЖ) – 38 (52,1%); T2 (опухоль более 2 см, но менее 4 см в наибольшем измерении в пределах ЩЖ) – 10 (13,7%); T3 (опухоль более 4 см в наибольшем измерении в пределах ЩЖ или

экстратиреоидное распространение опухоли за пределы капсулы) – 23 (31,5%); Т4 (опухоль любого размера, прорастающая капсулу ЩЖ с инвазией в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод или возвратный гортанный нерв) — 2 (2,7%).

74 пациента с доброкачественными образованиями получили хирургическое лечение в хирургическом стационаре, диагноз подтвержден гистологически. 7 пациентов с ДНО ЩЖ получили амбулаторное лечение, диагноз верифицирован по данным тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии и цитологического исследования. ДНО ЩЖ были представлены следующими случаями: фолликулярная аденома – 56, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) с узлообразованием – 13, узловой зоб – 12 пациентов.

Хирургическое пособие в случае ДНО: резекция ЩЖ – 20 (24,7%); экстирпация ЩЖ – 13 (16,1%), (геми)-тиреоидэктомия – 41 пациент (50,6%).

Доброкачественная патология ЩЖ наиболее часто встречалась в возрастном промежутке от 41 до 50 лет (21 случай), средний возраст составил  $49,7 \pm 13,0$ , при этом преобладали женщины – 90,1% (73 пациента).

Как для доброкачественных узловых образований (93,8%), так и для карцином ЩЖ (93,1%) в гормональном статусе превалировал эутиреоз (см. таблицу 15). В 23 случаях узловой патологии был взят анализ на кальцитонин, результаты не выявили превышения. Рекомендация исследовать этот лабораторный показатель в каждом случае появилась лишь в 2020 году [8].

Таблица 15. Распределение лабораторных показателей гормонального статуса пациентов с доброкачественными и злокачественными узловыми образованиями щитовидной железы\*

Характеристика	Для ДНО (N=81)	Для ЗНО (N=73)
Гормональный статус	гипотиреоз – 3 (3,7%) гипертиреоз – 2 (2,5%) эутиреоз – 76 (93,8%)	гипотиреоз – 1 (1,4%) гипертиреоз – 4 (5,5%) эутиреоз – 68 (93,1%)

\*Примечание: референтные значения: тиреотропный гормон – 0,25–3,5 мЕд/л; тироксин свободный (Т4 своб.) – 10–20 пмоль/л; трийодтиронин свободный (Т3 своб.) – 2,5–5,5 пмоль/л

В каждом клиническом случае в таблицу первичного материала вносились следующие данные: пол, возраст пациента, гормональный статус, данные мультипараметрической оценки УЗИ, последующего морфологического

исследования, дата и объем хирургического пособия. Комплексное ультразвуковое исследование ЩЖ проводили в следующей последовательности: (1) исследование патологических изменений в В-режиме; (2) изучение васкуляризации образований с применением цветокодированных режимов (ЦДК, ЭДК); (3) проведение качественной эластографии; (4) качественная оценка параметров КУУЗИ; (5) проведение количественного анализа контрастирования. Этап постобработки КУУЗИ (6) включал в себя обсуждение результатов исследования, оформление протокола, формулирование дальнейших рекомендаций и выдачу результатов исследования пациенту.

## **2.2. Этап мультипараметрического ультразвукового исследования щитовидной железы (В-режим, цветокодированные режимы, режим компрессионной эластографии)**

На этапе ультразвуковой мультипараметрической оценки всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование очаговой патологии ЩЖ в режиме реального времени на аппаратах Mindray DC-8 (Mindray, КНР), Hitachi Ascendus (Hitachi, Япония) с использованием линейных мультислотных датчиков 7,5–15 МГц. При больших размерах ЩЖ или опухоли, наличии за грудиной компонента образования, дополнительно использовался конвексный датчик 3,5–5 МГц.

Комплексная ультразвуковая диагностика очага в В-режиме включала в себя оценку следующих характеристик: количество узлов, их размеры, форма, внутренняя эхоструктура, взаимоотношение новообразования с окружающими тканями и органами, вовлеченность регионарных ЛУ. Подробно описывались эхогенность узлового образования, эхоструктура, однородность, контуры, наличие гипоэхогенного ободка и участков кальцификации.

При наличии нескольких зон интереса (многоузловое поражение или сочетанная патология) выбор делался в пользу большего по размеру узла (в случае, многоузлового зоба) или новообразования с большим количеством подозрительных на озлокачествление ультразвуковых признаков.

Специальной подготовки для ультразвукового исследования в В-режиме не требовалось [69]. Пациент находился в положении лежа на спине с запрокинутой головой. Исследование осуществлялось с минимальным давлением датчика на кожу пациента во избежание возможной компрессионной деформации исследуемых структур и изменения их топографо-анатомического соотношения. Ультразвуковой датчик располагался по передней поверхности шеи полипозиционно, полипроекционно, с последовательным перемещением от яремной вырезки вверх до области подъязычной кости. Продольные и поперечные сечения железы получались при сканировании из точек в нижней половине шеи по средней линии.

Размеры ЩЖ включали линейные показатели и объем (отдельно для каждой доли и перешейка). Размеры измерялись только на тех поперечных или продольных срезах долей ЩЖ, которые отражали максимальную их величину [35, 131].

Объем доли ЩЖ вычислялся по формуле:  $A \times B \times C \times 0,479$ , где  $A$  – высота (длина) доли,  $B$  – ширина,  $C$  – толщина (глубина) доли,  $0,479$  – поправочный коэффициент для определения объема структур эллипсоидной формы. Общий объем железы вычислялся после суммирования объемов правой и левой долей, объем перешейка (толщиной менее 10 мм) не учитывался. При толщине перешейка больше 10 мм его объем высчитывается по приведенной формуле, затем суммируется с общим объемом ЩЖ.

В клиническом руководстве представлены данные нормативных значений объема ЩЖ: у взрослых женщин в норме не превышает 18 мл, у взрослых мужчин — 25 мл; превышение этих нормативов следует считать патологическим увеличением ЩЖ [1].

После определения размеров и вычисления эховолюметрии оценивалась эхоструктура ЩЖ, однородность и общая эхогенность паренхимы в сравнении с окружающими предщитовидными мышцами либо в сопоставлении с эхогенностью больших слюнных желез. Однородная эхоструктура ЩЖ характеризовалась равномерным расположением одинаковых по размеру и интенсивности отражений. Неоднородность эхоструктуры описывалась с указанием на характер изменений (диффузная, очаговая). При описании локализации узловых изменений

придерживались топографии: передние, центральные, задние, латеральные и медиальные отделы; области верхнего / нижнего полюса или центральная часть.

Эхоструктура очаговых образований ЩЖ детализировалась как однородная или неоднородная (отмечалось наличие кистозных включений, кальцинатов, зон различной эхогенности). Дополнительно оценивались контуры очагового поражения, наличие капсулы, гипоэхогенного ободка.

Затем проводили ультразвуковое дуплексное сканирование в режимах ЦДК и ЭДК для определения внутриопухолевых сосудов внутри интересующих очагов с выделением типа кровотока и характера их расположения [131].

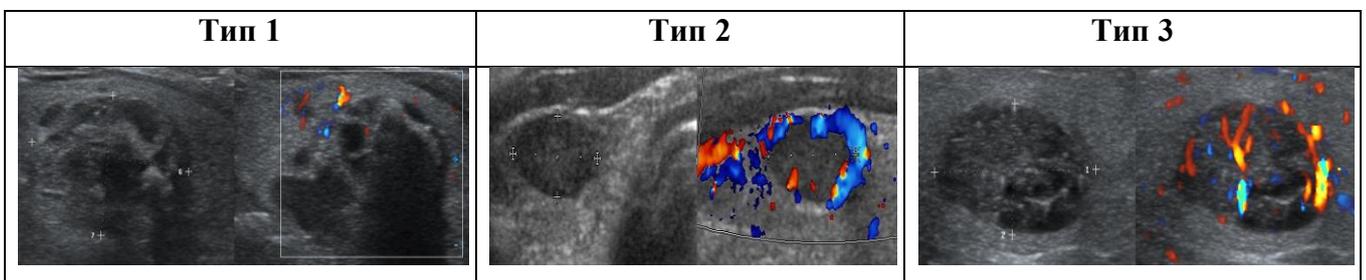
Цветокодированные режимы ультразвукового сканера являются дополнительной функцией и активируются посредством нажатия клавиши, с последующей установкой корректных фильтров сигнала и регулировкой интенсивности окрашивания визуализируемых структур.

При оценке васкуляризации интранодулярного кровотока принято выделять несколько типов сосудистого рисунка (см. рис. 3) [35, 67, 121]:

Тип 1 – отсутствие кровотока как в очаге, так и вокруг него (возможны единичные локусы васкуляризации);

Тип 2 – преимущественная регистрация кровотока вокруг узла ЩЖ (перинодулярный тип васкуляризации);

Тип 3 – регистрация кровотока в узле и вокруг него (смешанный тип васкуляризации).



**Рис. 3.** Ультразвуковые картины (типы) васкуляризации очаговых образований щитовидной железы в режиме цветового доплеровского картирования

Применение технологии ЭДК позволяет выделить дополнительные градации васкуляризации (см. рис. 4):

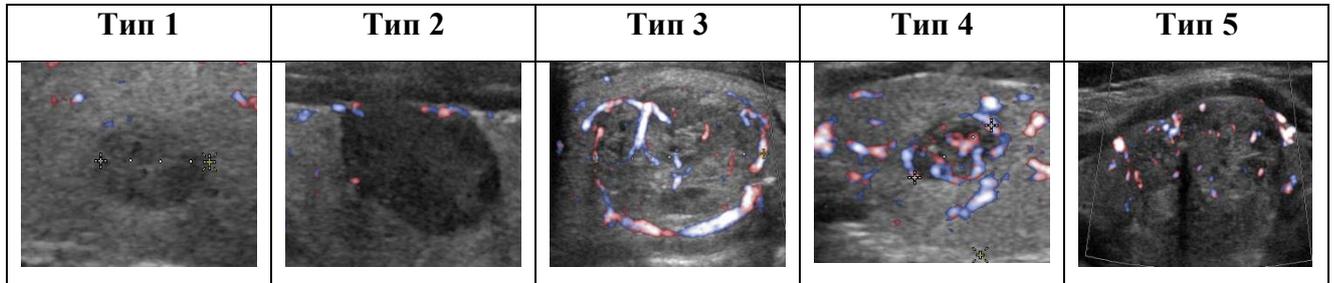
Тип 1 – отсутствие локусов кровотока в зоне интереса;

Тип 2 – единичные локусы кровотока вокруг очагового образования;

Тип 3 – периферических локусов кровотока  $\geq$  чем центральных;

Тип 4 – преимущественно регистрация кровотока внутри узла, единичные локусы кровотока по периферии узла/очагового образования

Тип 5 – только интранодулярный кровоток.

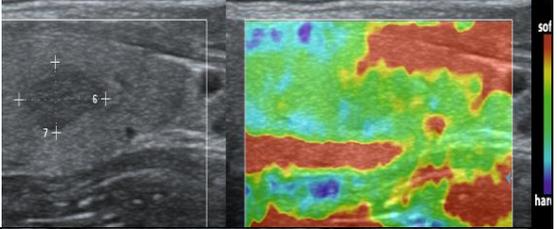
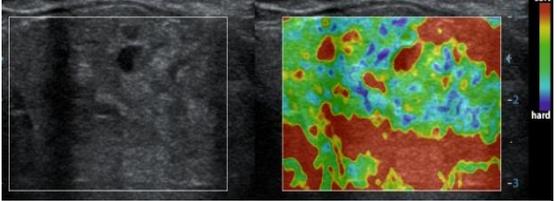
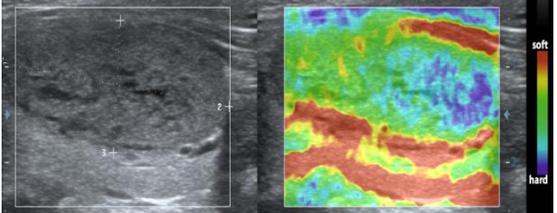
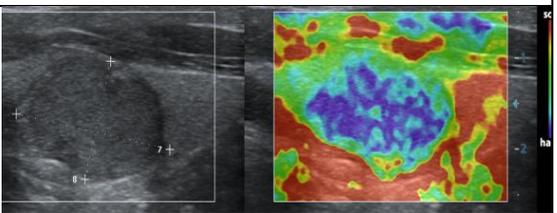
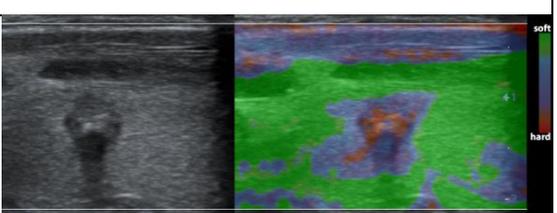
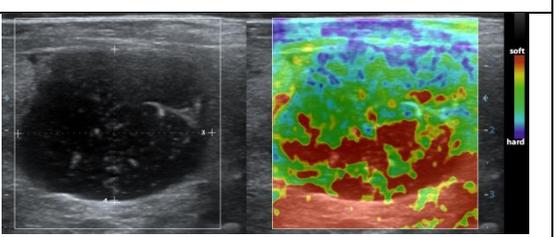


**Рис. 4.** Ультразвуковые картины (типы) васкуляризации очаговых образований щитовидной железы в режиме энергетического доплеровского картирования

Качественную оценку эластичности опухоли ЩЖ проводили на аппарате DC–8 фирмы Mindray (КНР) с применением линейного датчика 7,5–15 МГц, оснащенного программным обеспечением для эластографии. Для выбора оптимальной степени компрессии, при которой угол сканирования и вектор компрессии совпадают, датчик располагали строго перпендикулярно к зоне интереса, не допуская переразгибания шеи пациента. В соответствии с методологическими правилами, целью исследования было получение нескольких последовательно статических изображений, содержащих минимальное количество «шумов» и артефактов. Исследование проводилось в режиме реального времени, экран ультразвукового монитора совмещал два изображения: серошкальную картину и эластограмму.

Цветовая развертка сканеров Mindray при качественной оценке компрессионной эластографии кодирует наиболее жесткие ткани сине-фиолетовым цветом, в то время как легкосжимаемые «мягкие» ткани маркирует оранжево-красным цветом. Жидкостные участки характеризуются трехкомпонентным окрашиванием (синий-зеленый-красный). Для качественной оценки очаговых образований ЩЖ методом КЭГ использовали стандартизированную систему Ueno (Itoh et al., 2006). Первые два типа эластограмм по системе Ueno относятся к ДНО,

третий – к промежуточному типу, четвертый и пятый типы – к «жесткому» злокачественному очагу (рис. 5).

	Типы цветowych картин компрессионной эластографии щитовидной железы по классификации Ueno	Ультразвуковая картина на ультразвуковом сканере Mindray DC-8
<b>Тип 1</b>	Равномерное окрашивание очага тонами зеленого, аналогично окружающей ткани – эластографические признаки мягкоэластичной структуры очага	
<b>Тип 2</b>	Мозаичное окрашивание образования в зеленый, синий и красный цвет – эластографические признаки неоднородности структуры очага с преобладанием мягкоэластического компонента	
<b>Тип 3</b>	Центральная часть образования окрашивается синим цветом (жесткая), а периферическая часть – зеленым (мягкая), эластографические признаки жестко-неоднородного очага	
<b>Тип 4</b>	Весь объем образования окрашивается интенсивным синим цветом – эластографические признаки жесткого однородного очага	
<b>Тип 5</b>	Весь объем образования и окружающая ткань окрашиваются интенсивным синим цветом – эластографические признаки жесткого однородного очага, превышающего по размерам В-режим	
<b>Тип BGR (blue-green-red)</b>	Трехслойное окрашивание (синий-зеленый-красный) – эластографические признаки кистозного образования	

**Рис. 5.** Типы качественной оценки цветowych картин компрессионной эластографии щитовидной железы по классификации Ueno с примерами ультразвуковых изображений

### 2.3. Этап контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы

Ультразвуковое контрастирование ЩЖ проводилось врачом ультразвуковой диагностики на сканере DC-8 (Mindray, КНР) с использованием линейного мультислотного датчика, работающего в диапазоне частот 7,5–15,0 МГц, в специализированном режиме «Contrast» с низким механическим индексом ( $MI < 0,1$ ) для минимизации разрушения микропузырьков. Процедура проходила в условиях чистой перевязочной при соблюдении единых требований асептики для проведения малоинвазивных манипуляций; для внутривенного введения УКП приглашалась процедурная медицинская сестра.

Для проведения процедуры КУУЗИ использовался набор УКП «Соновью», включавший (см. рис. 6):

3. флакон с лиофилизатом гексафторида серы;
4. шприц, заполненный 5–10 мл 0,9-% раствора хлорида натрия;
5. катетер для выполнения инъекции, с дополнительным портом,  $G \geq 20$ .



**Рис. 6.** Набор эхоконтраста «Соновью» в собранном и открытом виде

Суспензию микропузырьков УКП подготавливали непосредственно перед исследованием, согласно схеме, имеющейся на упаковке препарата. После приготовления один флакон УКП содержал 5 мл готовой к использованию суспензии.

### **2.3.1. Методика проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением при узловых образованиях щитовидной железы**

В ходе ряда исследований была отработана схема введения УКП, обеспечившая высокое качество контрастного усиления и снижение количества артефактов контрастирования.

До введения УКП в кровеносное русло врач ультразвуковой диагностики должен был убедиться, что выбрана оптимальная плоскость сканирования очага, обеспечена хорошая визуализация зоны интереса, соблюдены параметры настройки ультразвукового сканера для исследования в режиме «Contrast», а значения механического индекса (MI) для линейного датчика ниже 0,1 (обычно в диапазоне 0,06–0,08). Перед введением УКП сигнал от тканей в зоне интереса снижался вручную, а фокус располагался ниже зоны интереса, задавалось наименьшее значение частоты кадров [180]. Пациенту было рекомендовано прекратить глотать и спокойно дышать в течение всего процесса. Для коррекции смещения зоны интереса при дыхательных экскурсиях или иных движениях рекомендуется использовать пресет «Захват кинопетли» («Cine capture»), который позволяет суммировать все изображения на записанной кинопетле и более четко определять миграцию микропузырьков гексафторида серы сосудами опухоли.

При проведении контрастирования ЩЖ врачу ультразвуковой диагностики и медицинской сестре лучше всего находиться по разные стороны от пациента во избежание неудобств, связанных с процедурой введения УКП.

Доза УКП для контрастирования ЩЖ – 2,4 мл. УКП вводится медицинской сестрой внутривенно в свободный конец периферического катетера 20G в кубитальную вену быстро, одномоментно со скоростью 1–2 мл/с с последующим введением 5–10 мл 0,9% раствора NaCl через дополнительный инъекционный порт катетера со скоростью около 2 мл/с [5, 180, 185].

Таймер секундомера на ультразвуковом сканере и режим видеозаписи запускался в момент окончания введения УКП. Кинопетли полученных контрастных

изображений длились не менее 130 секунд, на этапе постобработки изображения подвергались последовательному, покадровому воспроизведению.

По результатам оценки качественных временных и пространственных характеристик УЗИ с контрастным усилением образования ЩЖ дифференцировали на следующие типы [185].

1. По наличию контрастирования очагового образования и интенсивности сигнала по отношению к подлежащей паренхиме (рис. 7):

- устойчивое контрастирование – сохранение контрастирования в зоне поражения в течение времени;
- отсутствие контрастирования (неконтрастирование, дефект контрастирования).

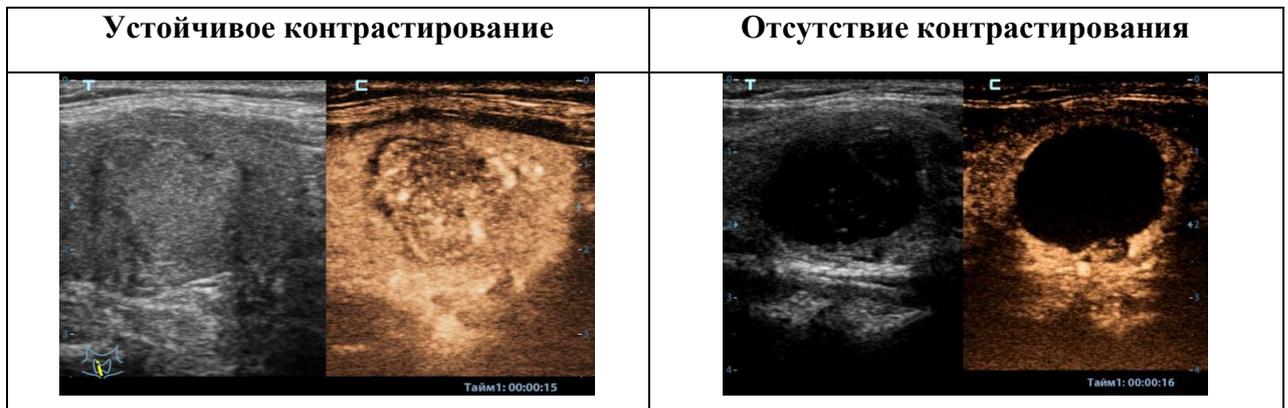


Рис. 7. Примеры различных вариантов контрастирования

2. Тип контрастного усиления (рис. 8):

- гиперконтрастирование;
- изоконтрастирование;
- гипоконтрастирование.



Рис. 8. Примеры различных типов контрастного усиления

3. По характеру распределения контрастного препарата в структуре образования (рис. 9):

- с однородным контрастным усилением;
- с неоднородным контрастным усилением.

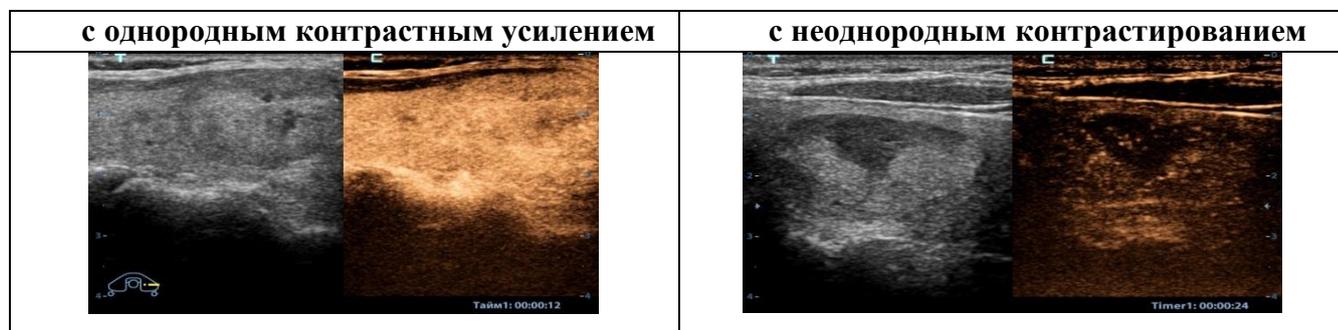


Рис. 9. Примеры различных типов поступления и распределения эхоконтраста

4. По четкости контуров контрастного усиления (рис. 10):

- с четкими контурами;
- с нечеткими контурами.

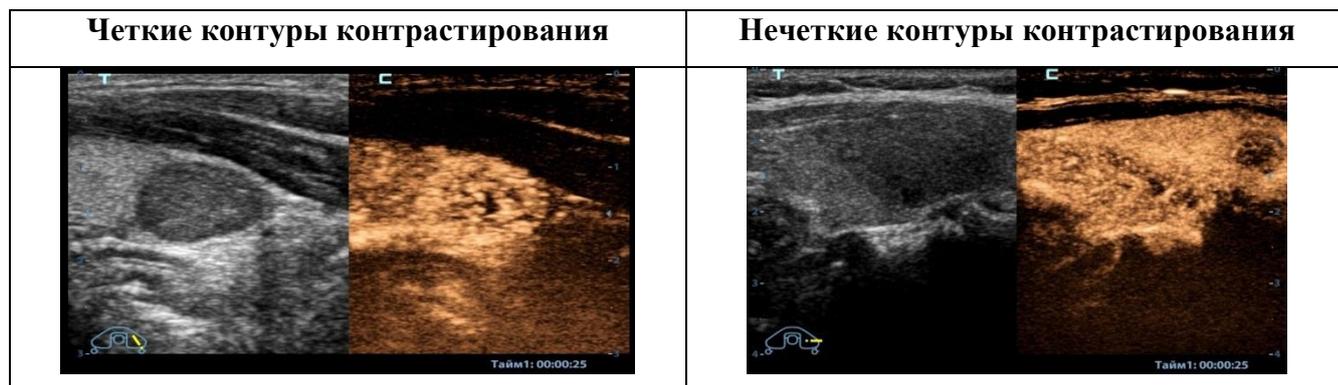


Рис. 10. Примеры различной четкости контуров контрастного усиления

5. По скорости поступления УКП в сравнении с неизменной паренхимой ЩЖ (рис. 11):

- быстрая скорость поступления;
- сопоставимая с паренхимой ЩЖ;
- медленная.



**Рис. 11.** Примеры разной скорости поступления ультразвукового контрастного препарата

**6.** По скорости вымывания УКП в сравнении с неизменной паренхимой ЩЖ (рис. 12):

- с быстрым вымыванием;
- сопоставимая скорость с паренхимой ЩЖ;
- с медленным вымыванием.



**Рис. 12.** Примеры различной скорости вымывания ультразвукового контрастного препарата

**7.** В сопоставлении с В-режимом размеры очагового образования при контрастировании (рис. 13):

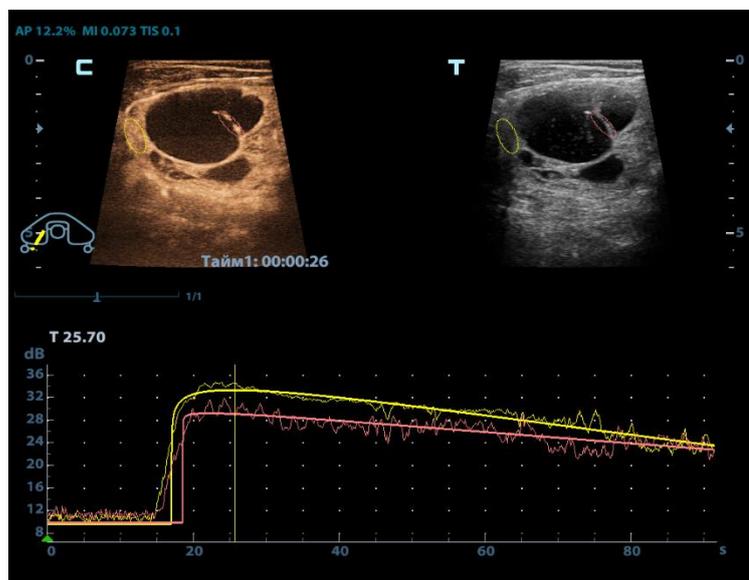
- определялись бóльшими по размерам;
- определялись меньшими по размерам;
- определялись такими же по размерам.



**Рис. 13.** Примеры сопоставления размеров узла при контрастировании с В-режимом

В каждую из фаз контрастирования в режиме реального времени оценивалось поступление (WASH IN) и вымывание (WASH OUT) эхоконтраста новообразованием. На этапе постобработки выполнялся количественный анализ с помощью программного обеспечения ультразвукового сканера ContrastQA. К анализу были приняты сегменты кинопетли от момента введения УКП в венозное русло до момента его вымывания (не менее 130 секунд). При этом объект интереса (очаговое образование ЩЖ) находился в зоне сканирования все время проведения исследования.

Результат оценки ТИС анализа был представлен кривой «время–интенсивность»; параметры кривой автоматически отображались на экране прибора в виде табличных данных (рис.14).



**Рис.14.** Коллоидный узел щитовидной железы. Пример кривой «время–интенсивность». ROI розового цвета помещена в участок перетяжки узлового образования, ROI желтого цвета – в зону неизменной паренхимы щитовидной железы

Количественный анализ проводится по следующим функциональным характеристикам [185]:

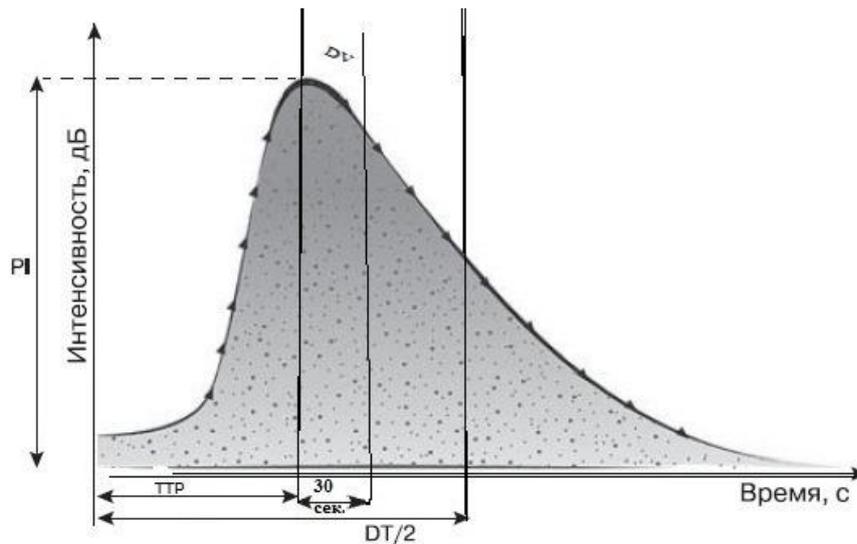
- 1) время до пика интенсивности (TPI (time to peak intensity)) (с) – время, за которое интенсивность контрастирования достигает максимума;
- 2) пик интенсивности (PI (peak intensity)) (дБ) – максимум интенсивности контрастирования;

3) время полувыведения ( $DT/2$  (descending time/2)) (с) – время, за которое интенсивность контрастирования снижается до половины максимума;

4) скорость снижения контрастирования за 30 с после пика интенсивности ( $DV$  (descending velocity)) (дБ/с).

Количественные параметры КУУЗИ на основе анализа кривой «время–интенсивность» были получены для узловых образований и прилегающей паренхимы ЩЖ без очаговых изменений. По ним были рассчитаны соответствующие индексы и разница (рис.15).

- 1) Индекс ТРІ (ТРІ паренхима / ТРІ узел).
- 2) Индекс РІ (РІ паренхима / РІ узел).
- 3) Индекс  $DT/2$  ( $DT/2$  паренхима /  $DT/2$  узел).
- 4) Индекс  $DV$  ( $DV$  паренхима /  $DV$  узел).
- 5) Разница  $DV$  ( $DV$  паренхима –  $DV$  узел).



**Рис.15.** Кривая «время–интенсивность». Графическое отображение количественных параметров контрастного усиления

Для снижения субъективизма при проведении анализа полученных качественных результатов КУУЗИ исследование проводилось одновременно двумя специалистами ультразвуковой диагностики с достаточным опытом проведения эхоконтрастирования с одновременной записью видеопетли [180].

Некоторые ультразвуковые изображения при необходимости регистрировались на термобумагу, цифровые носители. На каждого исследуемого пациента заполнялся документ – заключение КУУЗИ.

#### **2.4. Статистический анализ данных. Определение информативности ультразвуковых методик**

Статистическую обработку данных провели с помощью программ STATISTICA (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2014) версия 10.0 и MedCalc Statistical Software версия 9.3.7.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

При проведении анализа мощности исследования использовали уже существующие объемы выборок для всех групп, для этого применили формулы Лера (Lehr R.) и номограмму Алтмана (Altman D.G.). Проверка репрезентативности выборок продемонстрировала обоснованность использования статистических процедур.

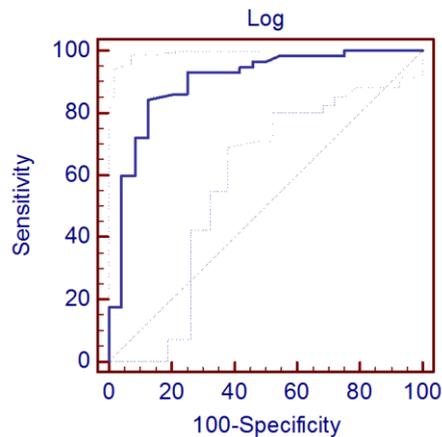
Для решения вопроса о виде распределения выбрали W-тест Шапиро–Уилка, как наиболее универсальный. Центральные рассеяния **количественных признаков**, имеющих приближенно нормальное распределение, описали средним значением и квадратичным отклонением, максимальным и минимальным значениями, вычислили значения медианы, стандартного отклонения, интерквартильного размаха (25–75-го, 2,5–97,5-го перцентилей).

Для описания **качественных признаков** все объекты исследования разделили на подгруппы в соответствии со значениями учитываемой переменной. Выражение данных провели сначала через абсолютную частоту (число объектов исследования с определенным значением качественного признака), затем через относительную частоту (отношение числа объектов с каким-либо значением признака к общему числу объектов). Данные представили в прямоугольных таблицах сопряженности в виде чисел и долей (процентов). С целью унификации качественных данных применили процедуру кодирования.

Принимая во внимание результаты W-теста Шапиро–Уилка, сравнение двух независимых групп по **количественным признакам** проводили с использованием методов параметрической оценки с помощью Т-критерия Стьюдента (при нормальном виде распределения) либо методов непараметрической оценки – с помощью U-теста Манна–Уитни (Mann–Whitney) (при отсутствии нормального распределения). Если необходимо было сравнить средние значения количественного, нормально распределенного признака в группах, число которых больше двух, использовали параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA). Для решения задачи парных сравнений нескольких групп использовали процедуру апостериорных сравнений средних с помощью q-критерия Ньюмена–Кеулса (Newman–Keuls). В том случае, когда распределение признака было отлично от нормального, применяли непараметрический анализ вариаций по Крускалу–Уоллису (Kruskal–Wallis ANOVA).

Поиск различий по **качественным данным** осуществляли с помощью анализа табличных частот на основании применения статистики хи-квадрат ( $\chi^2$ ). В том случае, если абсолютные частоты в клетках таблицы частот были меньше 10, использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса (Yates) на непрерывность. Если же частота хотя бы в одной ячейке таблицы оказывалась меньше 5, методом выбора являлся точный двухсторонний критерий Фишера (Fisher). При этом относительная частота выражалась в процентах, а абсолютная – в количестве наблюдений. Учитывали лишь достоверно различающиеся показатели ( $P \leq 0,05$ ).

Степень диагностической эффективности каждого из учитываемых параметров КУУЗИ оценивали процедурой ROC-анализа. Построенная в ходе исследования ROC-кривая показывала зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Данная графическая методика оценивала эффективность моделей с помощью двух показателей – чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) (рис. 16).



**Рис. 16.** ROC-анализ, характеристическая кривая

Чувствительность и специфичность демонстрировали, сколько положительных и отрицательных исходов соответственно будут выявлены классификатором. В роли классификатора выступал некий числовой параметр (точка отсечения (cut-off value) или порог), изменяя который, проводили классификацию наблюдений. В качестве лучшего решения выбирали то уравнение, для которого площадь под ROC-кривой (показатель AUC – Area Under Curve) имела статистически значимое отличающееся максимальное значение. Качество полученного прогноза характеризовали по экспертной шкале значений AUC. Также для оценки характеристической кривой использовали индекс Юдена (Yoden index), который показывал степень однородности кривой.

При отсутствии достоверности различий среди параметров, рассматриваемых по отдельности, проводилась процедура их объединения путем **логистической регрессии**. Процедура позволила минимизировать риски ошибок, связанные с распределением пациентов на группы при пограничных значениях классификатора дискриминации. Подобное регрессионное объединение продуктивно, так как показатели взаимосвязаны между собой, а их общая информативность больше (мультипликативный эффект), чем простая аддитивная сумма информативностей отдельных предикторов.

Анализируя диагностическую информативность каждой из методик мультипараметрического УЗИ на основе определенных критериев злокачественности, рассчитывали операционные характеристики: чувствительность,

специфичность, положительное и отрицательное прогностическое значение полученного результата, точность метода.

Чувствительность (Ч, Se) – доля истинных положительных случаев, которые были правильно идентифицированы тестом среди всех больных. Определялась чувствительность по формуле:  $Se = \text{истинно-положительные случаи (ИП)} / (\text{ИП} + \text{ложно-отрицательные случаи (ЛО)}) * 100\%$ .

Специфичность (С, Sp) – доля истинных отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы тестом. Данная характеристика определялась по формуле:  $Sp = \text{истинно-отрицательные случаи (ИО)} / (\text{ИО} + \text{ложно-положительные случаи (ЛП)}) * 100\%$ .

Точность метода ( $A_c$ ) =  $\text{ИО} + \text{ЛП} / \text{число пациентов} * 100\%$ .

Предсказательное значение положительного теста (ПЗПТ) – это пропорция ИП среди всех положительных значений теста. Прогностичность положительного результата, таким образом, напрямую показывает, насколько велика вероятность болезни при положительных результатах диагностического исследования. Данный показатель определялся по формуле:  $+PV = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ИО}) * 100\%$ .

Предсказательное значение отрицательного теста (ПЗОТ) – это пропорция ИО среди всех отрицательных решений. Критерий определялся по формуле:  $-PV = \text{ЛП} / (\text{ЛП} + \text{ЛО}) * 100\%$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Проверка репрезентативности выборки и обоснованности использования статистических процедур

Проведенный анализ мощности показал, что для корректного проведения сравнения между группами с использованием Т-теста для независимых выборок при заданном значении вероятности ошибки первого уровня ( $\alpha=0,05$ ) и ожидаемой мощности ( $1-\beta$  err prob) равной 0,80, необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 46. Детализация анализа приведена в таблице 16 и на рисунке 17.

Таблица 16. Вычисленные значения успешности применения Т-теста

Показатели	Вычисленные значения
Параметр нецентральности $\delta$	2,54
Критическое значение t	1,68
Общее число наблюдений	46
Актуальная мощность	0,80

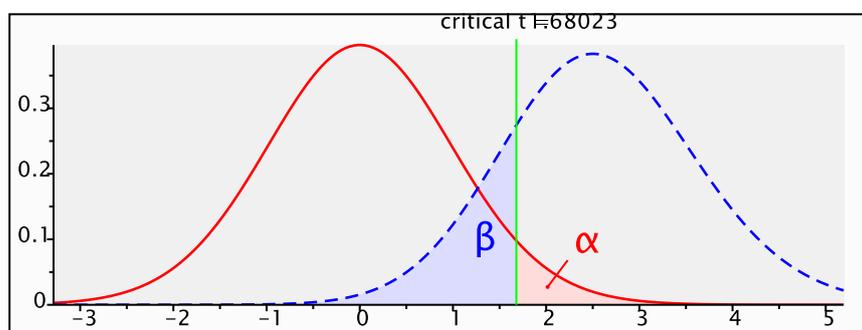
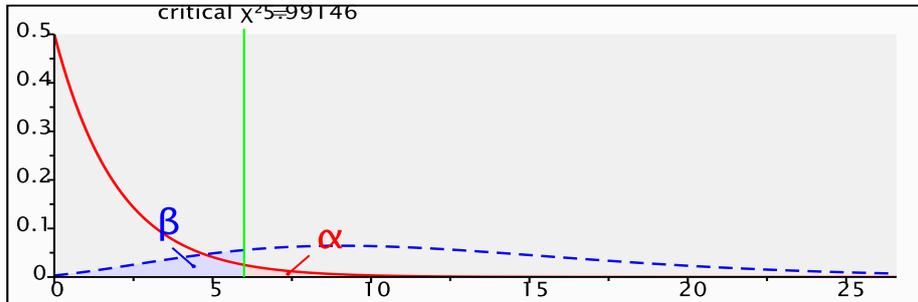


Рис.17. Анализ мощности для Т-теста

При расчёте количества наблюдений, необходимых для корректного применения критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) при величине эффекта  $W=0,75$ , вероятности ошибки первого уровня ( $\alpha=0,05$ ) и ожидаемой мощности ( $1-\beta$  err prob), равной 0,80, при максимальном числе степеней свободы  $Df=2$ , необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 18. Детализация анализа приведена на рисунке 17 и в таблице 18.

Таблица 17. Вычисленные значения успешности применения критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ )

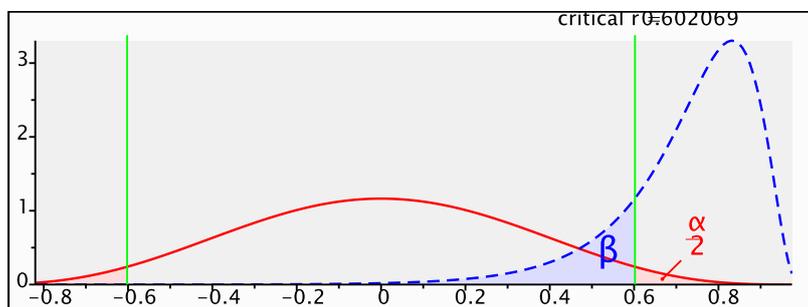
Показатели	Вычисленные значения
Параметр нецентральности $\lambda$	10,12
Критическое значение $\chi^2$	5,99
Общее число наблюдений	18
Актуальная мощность	0,80

Рис. 18. Анализ мощности для критерия «хи-квадрат» ( $\chi^2$ )

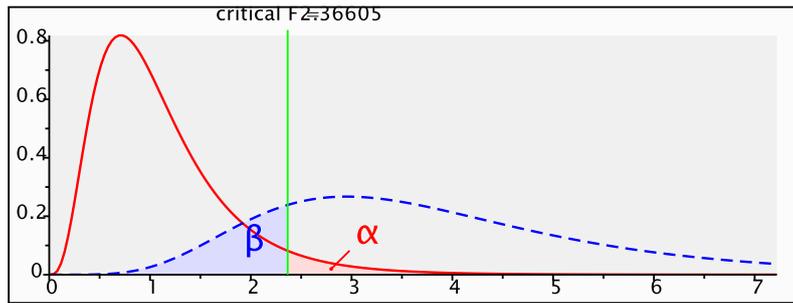
Проведение анализа зависимостей при условии соблюдения верности гипотезы  $\rho_{H1}=0,75$ , вероятности ошибки первого уровня ( $\alpha=0,05$ ) и ожидаемой мощности ( $1-\beta$  от  $\rho_{H0}$ ), равной 0,8, при условии соблюдения верности гипотезы  $\rho_{H2}=0$ , необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 11. Детализация анализа приведена в таблице 18 и на рисунке 19.

Таблица 18. Вычисленные значения корректности применения теста  $\tau$ -Кендалла

Показатели	Вычисленные значения
Критическое значение $\tau$	0,60
Общее число наблюдений	11
Актуальная мощность	0,80

Рис. 19. Анализ мощности для теста  $\tau$ -Кендалла (Kendall Tau)

Расчёт количества наблюдений необходимых для корректного применения процедуры множественной логистической регрессии при величине эффекта  $f^2=0,75$ , вероятности ошибки первого уровня ( $\alpha=0,05$ ) и ожидаемой мощности ( $1-\beta$  err prob) равной 0,8, при возможном количестве учитываемых предикторов равном 9, необходимое количество наблюдений не должно быть меньше 31. Детализация анализа приведена на рисунке 20 и в таблице 19.



**Рис.20.** Анализ мощности для множественной логистической регрессии

Таблица 19. **Вычисления успешности применения множественной логистической регрессии**

Показатели	Вычисленные значения
Параметр нецентральности $\lambda$	54,9
Критическое значение F	2,37
Общее число наблюдений	31
Актуальная мощность	0,80

Таким образом, количество пациентов ( $N=154$ ), набранное для КУУЗИ ЦЖ, является оптимальным для проведения всех необходимых статистических процедур (Т-тест, применение критерия хи-квадрат, анализ зависимостей, процедура множественной логистической регрессии). Первоначальное планирование дизайна исследования с расчётом необходимого размера выборки для доброкачественной ( $N=81$ ) и злокачественной ( $N=73$ ) подгрупп очаговой патологии ЦЖ обеспечило заданную мощность исследования.

## 3.2. Характеристика собранного материала

### 3.2.1. Ультразвуковая мультипараметрическая оценка очаговой патологии щитовидной железы (В-режим, цветокодированные режимы, режим компрессионной эластографии)

Средний размер очаговых образований ЩЖ, которые были включены в исследование, составил: (здесь и далее  $M \pm SD$ )  $23,0 \pm 17,0$  мм, (среднее значение – 25,9 мм, 25–75-й процентиля – 13,5–34,0 мм, Min – 5,0 мм, Max – 125,0 мм).

В таблице 20 представлены описательные статистики размеров отдельно для групп доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ.

Таблица 20. Описательные статистики размеров в подгруппах доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы

Признак	Для ДНО (N=81)	Для ЗНО (N=73)
Среднее значение (станд. отклонение), мм	27,7 (14,1)	23,8 (19,7)
25–75-й процентиля, мм	16,0–35,0	11,0–28,50
Min–Max размеры, мм	6,0–70,0	5,0–125,0

Внутри подгруппы ЗНО ЩЖ 17 узлов имели максимальные размеры, равные или менее 10 мм, что позволило отнести их к группе микрокарцином [211].

В таблице 21 представлены данные мультипараметрической оценки очаговой патологии ЩЖ, проведенной в В-режиме, цветокодированных режимах, после процедуры КЭГ с вычислением относительных и абсолютных величин для объединенных групп новообразований.

Таблица 21. Распределение пациентов в группах доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы

	Для ДНО (N=81)			Для ЗНО (N=73)		
		абсолют. частота	относ. частота %		абсол. частота	относ. частота %
<b>Режим серой шкалы</b>						
эхогенность	анэхогенное	2	2,5	гипоэхогенное	62	<b>84,9</b>
	гипоэхогенное	48	<b>59,3</b>	гиперэхогенное	1	1,4
	гиперэхогенное	4	4,9	изоэхогенное	10	13,7
	изоэхогенное	27	33,3			
эхоструктура	кистозная (кистозные включения)	46	<b>56,8</b>	кистозная (кистозные включения)	14	19,2
	солидная	35	43,2	солидная	59	<b>80,8</b>
однородность	однородная	19	23,5	однородная	5	6,8
	неоднородная	62	<b>76,5</b>	неоднородная	68	<b>93,2</b>
контуры	ровные, четкие	67	<b>82,7</b>	ровные, четкие	13	17,8
	неровные, нечеткие	14	17,3	неровные, нечеткие	60	<b>82,2</b>
наличие гипоэхогенного ободка	полное/частич.	42	<b>51,9</b>	полное/частич.	8	10,9
	отсутствует	39	48,1	отсутствует	65	<b>89,1</b>
кальцификация	присутствует (микро/макро)	10	12,3	присутствует (микро/макро)	33	45,2
	отсутствует	71	<b>87,7</b>	отсутствует	40	<b>54,8</b>
<b>Цветокодированные ультразвуковые режимы</b>						
тип ЦДК	Тип 1	11	13,6	Тип 1	9	12,3
	Тип 2	12	14,8	Тип 2	10	13,7
	Тип 3	58	<b>71,6</b>	Тип 3	54	<b>74,0</b>
тип ЭДК	Тип 1	2	2,5	Тип 1	0	0
	Тип 2	8	9,9	Тип 2	5	6,8
	Тип 3	23	28,4	Тип 3	17	23,3
	Тип 4	32	<b>39,5</b>	Тип 4	29	<b>39,7</b>
	Тип 5	16	19,7	Тип 5	22	30,1
<b>Компрессионная ультразвуковая эластография</b>						
категория КЭГ	Тип 1	6	7,4	Тип 1	0	0
	Тип 2	22	27,2	Тип 2	0	0
	Тип 3	37	<b>45,7</b>	Тип 3	17	23,3
	Тип 4	15	18,5	Тип 4	42	<b>57,5</b>
	Тип 5	0	0	Тип 5	14	19,2
	Тип BGR	1	1,2	Тип BGR	0	0

Продемонстрировано, что для ЗНО ЩЖ (N=73) в режимах серой шкалы характерны: гипоэхогенность (84,9%), солидная эхоструктура (80,8%), неоднородность очага (93,2%), неровные, нечеткие контуры (82,2%), отсутствие гипоэхогенного ободка (89,1%); больше, чем в половине случаев, отсутствовала кальцификации (54,8%). В цветокодированных режимах для ЗНО ЩЖ характерен

интранодулярный или смешанный тип кровотока в узле (тип 3 для ЦДК – 74,0%, для ЭДК – типы 4 и 5 в 69,8%). Признаком злокачественности при КЭГ являются «жесткие» типы 4 и 5 эластограмм (суммарный процент – 76,7%).

Проведение теста Манна–Уитни позволило выявить достоверные различия ( $P \leq 0,05$ ) между группами ДНО и ЗНО ЩЖ по критериям: размеры, эхогенность, эхоструктура, однородность, наличие кальцинатов, тип ЭДК (характерные для ЗНО – типы 4 и 5), эластотип КЭГ (характерные для ЗНО – типы 4 и 5).

С целью дальнейшей редукции данных применялась процедура анализа зависимостей. Для этого использовался метод парных корреляций с вычисление непараметрического коэффициента тау по методу Кендалла ( $\tau$ -Kendall).

В таблице 22 приставлены достоверно коррелирующие дооперационные показатели злокачественности.

Таблица 22. **Коррелирующие со злокачественностью параметры ультразвуковой оценки**

Показатели	$\tau$ -Кендалла	P
размер	-0,213842	0,000083
пол	-0,132727	0,014571
эхоструктура	<b>0,396598</b>	0,000000
однородность	0,228628	0,000026
эхогенность	-0,229426	0,000024
наличие кальцинатов	0,365741	0,000000
тип ЭДК	0,132330	0,014869
тип КЭГ	<b>0,586003</b>	0,000000

Отмечаем, что такие параметры, как размер, эхогенность узлового образования, пол пациента, имеют отрицательную корреляционную связь; на основании вариативного ряда делаем выводы, что злокачественная патология встречается преимущественно у женщин, по сравнению с ДНО линейные размеры злокачественных образований меньше, также для них характерна гипоехогенность. Такие параметры, как эхоструктура, однородность очага, и наличие кальцификации, имеют положительную корреляционную связь: для ЗНО характерна солидная неоднородная эхоструктура, наличие микрокальцификации.

Не установлены достоверные корреляции между выявлением гипоехогенного ободка вокруг очага (Hallo) и злокачественностью ( $\tau$ -Kendall = -0,021553;  $P=0,691$ ).

С целью снижения вероятности получения ложных закономерностей из всего набора значимо коррелирующих ультразвуковых показателей были оставлены лишь те, где коэффициент корреляции не опускался ниже значения 0,35 в абсолютном выражении, что имеет трактовку «выраженная взаимосвязь». Таким образом, достоверно коррелирующими показателями злокачественности являются: неоднородная эхоструктура, наличие кальцинатов и характерный «жесткий» эластотип при КЭГ (типы 4 и 5). При этом параметры «эластотип КЭГ» и «эхоструктура» ( $P=0,000$ ) демонстрируют самые высокие цифры корреляции со злокачественностью.

Для коррелирующих со злокачественностью качественных характеристик были рассчитаны параметры диагностической эффективности (табл. 23).

Таблица 23. Качественные характеристики-тесты ультразвукового исследования новообразований щитовидной железы\*

Признаки	Ч, %	С, %	ПЗПТ, %	ПЗОТ, %	Т, %
Тест «солидная структура очага» – рак щитовидной железы	80,8	56,8	62,8	76,7	68,6
Тест «неоднородная структура очага» – рак щитовидной железы	93,2	23,5	52,3	79,2	56,9
Тест «гипоэхогенный очаг» – рак щитовидной железы	84,9	40,7	56,4	75,0	62,1
Тест «отсутствие гипоэхогенного ободка» – рак щитовидной железы	89,0	51,9	62,5	84,0	69,9
Тест «наличие кальцификации» – рак щитовидной железы	45,2	87,7	76,7	64,0	68,0
Тест «тип 3/3 васкуляризации при ЦДК» – рак щитовидной железы	74,0	28,4	48,2	54,8	50,3
Тест «тип 4-5/5 васкуляризации при ЭДК» – РЩЖ	69,9	40,7	51,5	60,0	54,9
Тест «эластотип 4-5 /5 при КЭГ» – рак щитовидной железы	<b>76,7</b>	<b>81,5</b>	<b>78,9</b>	<b>79,5</b>	<b>79,7</b>

\*Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗПТ – предсказательное значение положительного теста, ПЗОТ – предсказательное значение отрицательного теста, Т- точность

Таким образом, тест «эластографические признаки жесткого однородного очага – РЩЖ» (эластотип 4-5 при КЭГ) демонстрирует самые высокие показатели диагностической эффективности: чувствительность – 76,7%, специфичность – 81,5%, ПЗПТ – 78,9%, ПЗОТ – 79,5%, точность – 79,7%.

### 3.2.2. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование щитовидной железы

Для 154 случаев очаговой патологии ЩЖ для каждой из нозологических подгрупп в ходе процедуры КУУЗИ были оценены качественные характеристики: тип контрастного усиления; интенсивность контрастного усиления; контуры контрастного усиления; скорость поступления УКП; скорость вымывания УКП; размеры в сравнении с В-режимом (табл. 24).

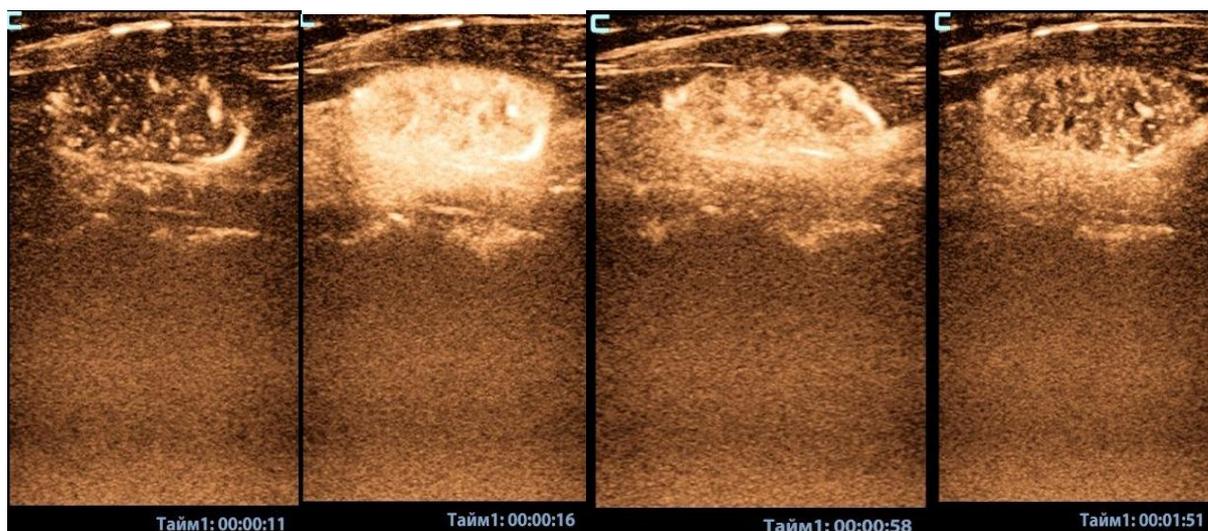
Таблица 24. **Описательные статистики качественных показателей контрастирования для подгрупп доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы по нозологиям\***

	Признаки	Доброкачественные образования (N=81)						Злокачественные образования (N=73)			
		Фолликул. аденома (N=56)		Узловой зоб (N =12)		АИТ (N =13)		Папиллярн. рак (N=64)		Фолликулярн. рак (N=9)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	однородное	31	55,4	6	50,0	13	100	14	21,9	3	33,3
	неоднородное	25	44,6	6	50,0	-	-	50	78,1	6	66,7
2	гиперинтенсивное	46	82,1	4	33,3	3	23,0	46	71,9	6	66,7
	изоинтенсивное	10	17,8	6	50,0	9	69,2	10	15,6	3	33,3
	гипоинтенсивное	-	-	2	16,7	1	7,7	8	12,5	-	-
3	четкие	52	92,9	9	75,0	-	-	24	37,5	3	33,3
	нечеткие	4	7,1	3	25,0	13	100	40	62,5	6	66,7
4	быстрая	48	85,7	3	25,0	-	-	46	71,8	8	88,9
	сопоставимая с паренхимой ЩЖ	8	14,3	6	50,0	13	100	9	14,1	1	11,1
	медленная	-	-	3	25,0	-	-	9	14,1	-	-
5	быстрая	5	8,9	-	-	1	7,7	46	71,8	8	88,9
	сопоставимая с паренхимой ЩЖ	23	41,1	10	83,3	9	69,2	11	17,2	1	11,1
	медленная	28	50,0	2	16,7	3	23,1	7	11,0	-	-
6	равны	51	91,1	8	66,7	5	38,5	35	54,7	7	77,8
	превышают	5	8,9	4	33,3	8	61,5	23	35,9	1	11,1
	меньше	-	-	-	-	-	-	6	9,4	1	11,1

\*Примечание: 1 – тип контрастного усиления; 2 – интенсивность контрастного усиления; 3 – контуры контрастного усиления; 4 – скорость поступления эхоконтраста; 5 – скорость вымывания эхоконтраста; 6 – размеры в сравнении с В-режимом

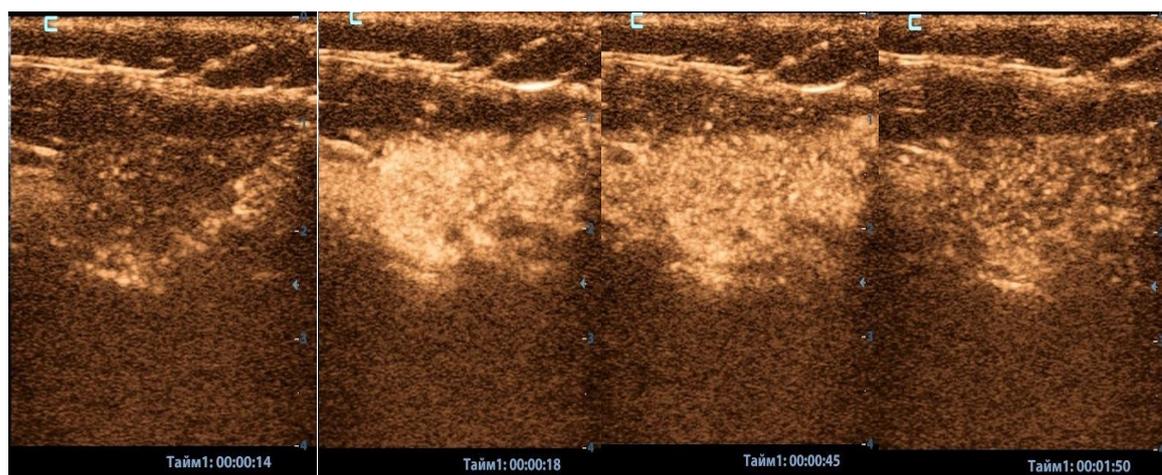
Таким образом, для фолликулярной аденомы (N=56) характерно: однородное (55,4%), гиперинтенсивное контрастное усиление (82,1%), с четкими контурами

(92,9%), размеры сопоставимы с В-режимом (91,1%), скорость поступления УКП – быстрая (85,7%), скорость вымывания УКП – медленная (50%) (рис. 21).



**Рис. 21.** Аденома щитовидной железы. КУУЗИ ЩЖ, «Соновью» 2,4 мл. а. б. Гиперинтенсивное контрастное усиление в артериальную фазу (11 с, 16 с). в. г. Замедленное вымывание эхоконтраста в венозную фазу (58 с, 111 с)

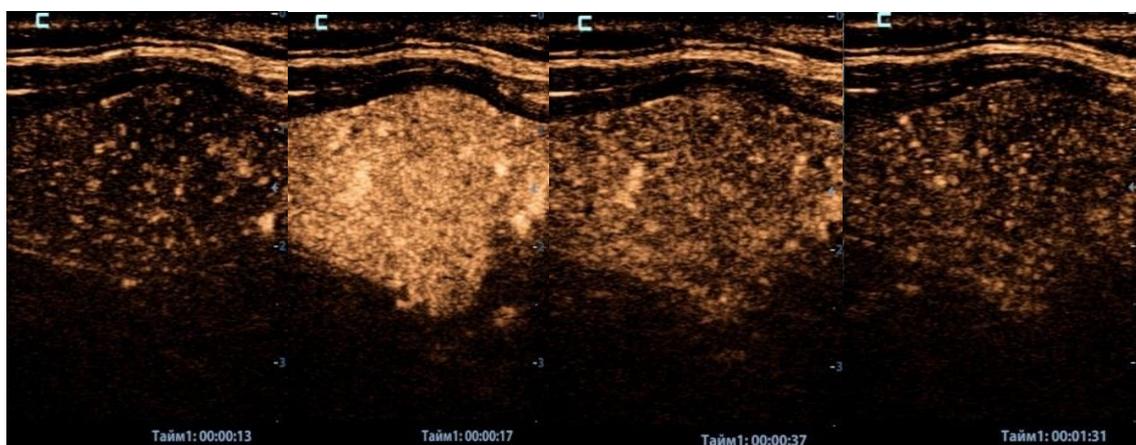
Для коллоидных узлов ЩЖ (N=12) характерны следующие качественные признаки: преимущественно изоинтенсивное контрастное усиление (50,0%), с четкими контурами (75,0%), размеры равны серошкальному изображению (66,7%), скорость поступления и вымывания УКП в очаге – сопоставима с неизменной паренхимой (50,0% и 83,3% соответственно) (рис. 22).



**Рис. 22.** Коллоидный узел щитовидной железы. КУУЗИ ЩЖ, «Соновью» 2,4 мл. а-г. Поступление и вымывание эхоконтраста в узловом образовании по интенсивности поступления сопоставимы с неизменной щитовидной железой

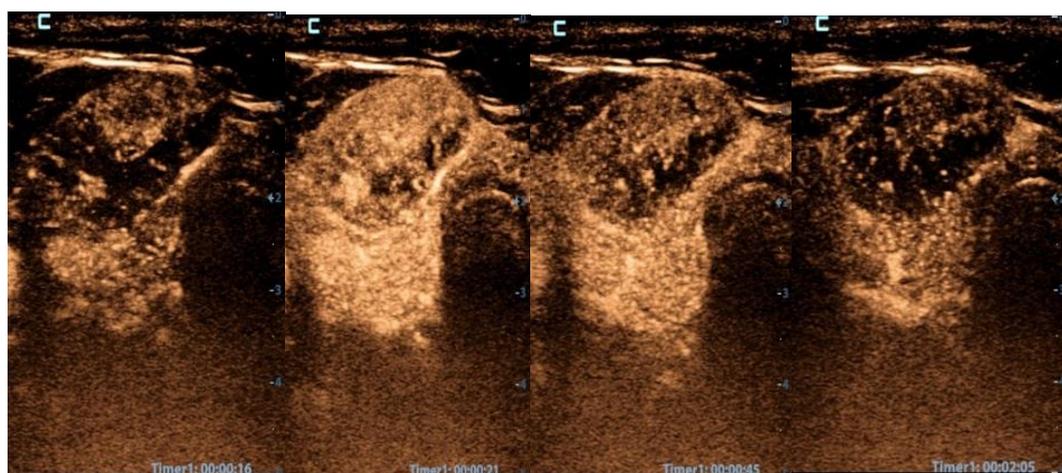
Для АИТ с узлообразованием (N=13) характерно однородное (100%), изоинтенсивное контрастное усиление (69,2%), с нечеткими контурами (100%),

размеры при контрастировании превышают размеры в серой шкале (61,5%), скорость поступления и вымывания УКП в очаге – сопоставима с неизменной паренхимой (100% и 69,3% соответственно) (рис. 23).



**Рис. 23.** АИТ. Эхограммы. КУУЗИ ЩЖ, «Соновью» 2,4 мл. Однородное изоинтенсивное контрастное усиление с нечеткими контурами. По скорости поступления эхоконтраста (13 с) и вымывания (90 с) сопоставимы с неизменной паренхимой щитовидной железы

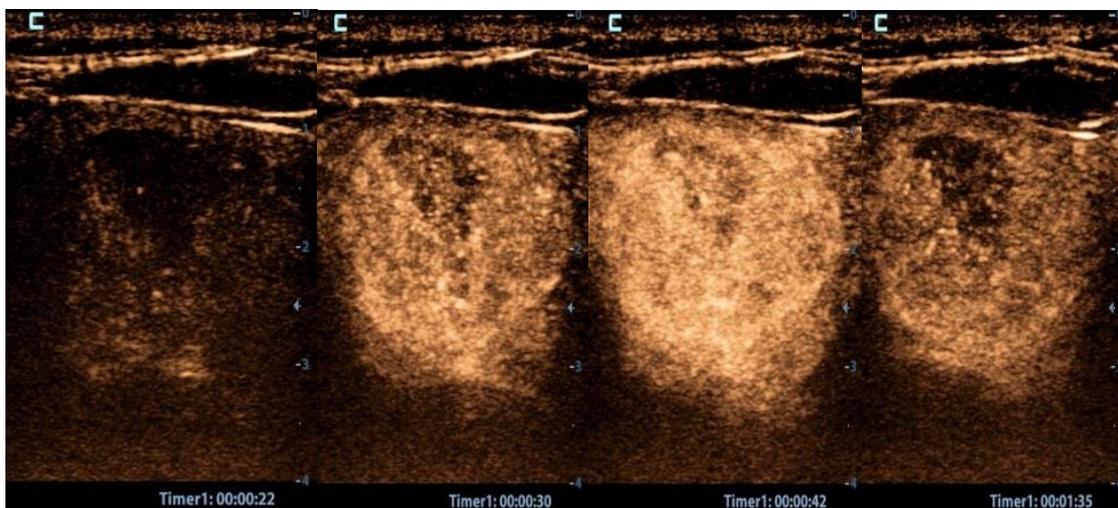
Для папиллярного рака (N=64) характерны следующие качественные признаки КУУЗИ: неоднородное (78,1%), гиперинтенсивное контрастное усиление (71,8%), с нечеткими контурами (62,5%), размеры при КУУЗИ сопоставимы с В-режимом (54,7%), скорость поступления и вымывания УКП в очаге – быстрая (71,9% и 71,9% соответственно) (рис. 24).



**Рис. 24.** Папиллярный рак. КУУЗИ ЩЖ, «Соновью» 2,4 мл. Неоднородное гиперинтенсивное контрастное усиление. Скорость поступления (16 с) и скорость вымывания (45 с) эхоконтраста по сравнению с неизменной паренхимой щитовидной железы – быстрая

Для фолликулярного рака (N=9) характерны следующие качественные признаки КУУЗИ: неоднородное (66,7%), гиперинтенсивное контрастное усиление

(66,7%), с нечеткими контурами (66,7%), размеры при КУУЗИ сопоставимы с В-режимом (77,8%), скорость поступления и вымывания УКП в очаге – быстрая (88,9% и 88,9% соответственно) (рис. 25).



**Рис. 25.** Фолликулярный рак. КУУЗИ ЩЖ, «Соновью» 2,4 мл. Неоднородное гиперинтенсивное контрастное усиление узлового образования щитовидной железы. По сравнению с неизменной паренхимой ЩЖ скорость вымывания эхоконтраста – быстрая

Качественные характеристики контрастирования также были определены и описаны с вычислением абсолютных и относительных величин для объединенных групп ЩЖ (табл. 25).

Было продемонстрировано, что для ДНО ЩЖ (N=81) характерны следующие характеристики: однородное (61,7%), гиперинтенсивное контрастирование (65,4%), четкие контуры (75,3%), размеры в сопоставлении с В-режимом – равные (79,0%), скорость поступления УКП – быстрая (63,0%), скорость вымывания УКП – сопоставимая с паренхимой неизменной ЩЖ (51,9%).

Для ЗНО ЩЖ (N=73) характерны следующие качественные характеристики КУУЗИ: неоднородное (76,7%), гиперинтенсивное контрастирование (71,2%), нечеткие контуры (63,0%), размеры в сопоставлении с В-режимом – равные (57,5%), скорость поступления УКП – быстрая (74,0%), скорость вымывания УКП – быстрая (74,0 %).

Таблица 25. **Описательные статистики качественных показателей контрастирования для доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы\***

	Признаки	Доброкачественные образования (N=81)		Злокачественные образования (N=73)	
		N	%	N	%
1	однородное	50	61,7	17	23,3
	неоднородное	31	38,3	56	76,7
2	гиперинтенсивное	53	65,4	52	71,2
	изоинтенсивное	25	30,9	13	17,8
	гипоинтенсивное	3	3,7	8	11,0
3	четкие	61	75,3	27	37,0
	нечеткие	20	24,7	46	63,0
4	быстрая	51	63,0	54	74,0
	сопоставимая	27	33,3	10	13,7
	медленная	3	3,7	9	12,3
5	быстрая	6	7,4	54	74,0
	сопоставимая	42	51,9	12	16,4
	медленная	33	40,7	7	9,6
6	равны	64	79,0	42	57,5
	превышают	17	21,0	26	35,6
	меньше	-	-	5	6,9

\*Примечание: 1 – тип контрастного усиления; 2 – интенсивность контрастного усиления; 3 – контуры контрастного усиления; 4 – скорость поступления эхоконтраста; 5 – скорость вымывания эхоконтраста; 6 – размеры в сравнении с В-режимом

Количественные данные были статистически описаны отдельно для доброкачественных и злокачественных групп очаговых образований ЩЖ и отдельно для нозологии (медиана, среднее значение, минимальное и максимальное значения, стандартное отклонение, 25–75-й перцентили, 2,5–97,5-й - перцентили). (табл. 26).

Таблица 26. **Описательные статистики количественных показателей контрастирования для доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы\***

Группа		ТР1 узел, с	ТР1 паренхи ма, с	индекс ТР1	PI узел, дБ	PI паренхи ма, дБ	индекс PI	DT/2 узел, с	DT/2 паренхи ма, с	индекс DT/2	DV узел, дБ/с	DV паренхи ма, дБ/с	индекс DV	разница DV
<b>Аденомы (N=56)</b>	<b>1</b>	20,300	22,600	1,110	34,700	31,400	0,918	80,000	76,000	0,940	0,130	0,140	1,077	0,010
	<b>2</b>	20,855	23,077	1,109	33,989	31,313	0,924	80,125	74,502	0,936	0,127	0,148	1,209	0,021
		± 3,061	± 3,236	± 0,058	± 2,653	± 1,930	± 0,052	± 7,589	± 6,109	± 0,100	± 0,028	± 0,092	± 0,936	± 0,094
	<b>3</b>	18,750	20,750	1,068	32,400	30,450	0,888	69,000	66,000	0,864	0,100	0,120	1,000	0,000
		– 2,100	– 24,600	– 1,152	– 35,900	– 32,700	– 0,949	– 93,000	– 82,500	– 0,987	– 0,150	– 0,160	– 1,161	– 0,020
	<b>4</b>	14,600	16,200	0,990	27,500	25,400	0,824	39,000	36,000	0,752	0,070	0,080	0,769	-0,030
		– 28,600	– 31,400	– 1,274	– 39,200	– 36,100	– 1,041	– 121,000	– 117,000	– 1,314	– 0,180	– 0,800	– 1,460	– 0,700
	<b>5</b>	15,680	18,000	1,016	28,490	27,380	0,841	41,700	43,200	0,784	0,079	0,089	0,797	0,030
		– 27,520	– 30,320	– 1,224	– 38,750	– 34,390	– 1,037	– 112,000	– 107,100	– 1,141	– 0,180	– 0,242	– 2,110	– 0,115
	<b>Коллоид. узел (N=12)</b>	<b>1</b>	24,100	24,000	1,015	31,800	31,650	1,003	80,600	80,850	0,988	0,135	0,115	0,926
<b>2</b>		24,050	24,275	1,011	31,575	31,175	0,993	78,400	76,950	0,983	0,135	0,126	0,930	-0,009
		± 2,848	± 2,628	± 0,032	± 3,025	± 1,572	± 0,080	± 11,781	± 11,044	± 0,042	± 0,021	± 0,024	± 0,067	± 0,009
<b>3</b>		21,550	22,250	0,992	29,750	29,650	0,908	73,850	70,850	0,954	0,115	0,110	0,909	-0,010
		– 26,750	– 26,200	– 1,026	– 33,200	– 32,550	– 1,026	– 86,400	– 84,850	– 1,014	– 0,150	– 0,150	– 1,000	– 0,000
<b>4</b>	19,800	20,200	0,953	26,500	28,600	0,893	55,600	56,900	0,910	0,110	0,100	0,786	-0,030	
	– 28,100	– 29,000	– 1,068	– 36,400	– 32,900	– 1,147	– 92,400	– 90,200	– 1,045	– 0,170	– 0,160	– 1,000	– 0,000	
<b>АИТ (N=13)</b>	<b>1</b>	19,800	20,000	1,014	29,300	28,800	0,980	68,600	68,100	1,008	0,150	0,150	1,000	0,000
	<b>2</b>	19,854	19,892	1,002	29,479	28,677	0,976	69,500	69,392	1,000	0,145	0,145	0,998	0,000
		± 1,245	± 1,396	± 0,028	± 2,313	± 1,186	± 0,045	± 0,984	± 0,644	± 0,041	± 0,018	± 0,021	± 0,051	± 0,007

		ТPI узел, с	ТPI паренхи ма, с	индекс ТPI	PI узел, дБ	PI паренхи ма, дБ	индекс PI	DT/2 узел, с	DT/2 паренхи ма, с	индекс DT/2	DV узел, дБ/с	DV паренхи ма, дБ/с	индекс DV	разница DV
	3	19,125 – 0,525	19,075 – 0,375	0,970 – 1,026	28,375 – 1,250	28,475 – 9,225	0,947 – 1,022	63,050 – 72,725	60,850 – 3,900	0,977 – 1,026	0,130 – 0,160	0,130 – 0,160	0,985 – 1,015	-0,003 – 0,003
	4	17,600 – 22,300	17,600 – 23,000	0,957 – 1,034	25,200 – 33,800	25,800 – 30,500	0,902 – 1,027	56,300 – 98,300	59,200 – 96,500	0,930 – 1,085	0,120 – 0,170	0,110 – 0,180	0,917 – 1,080	-0,010 – 0,010
<b>Папилляр. рак (N=64)</b>	1	22,400	22,650	1,078	31,350	29,500	0,929	64,000	69,000	1,118	0,170	0,145	0,842	-0,020
	2	22,030 ± 3,265	23,000 ± 3,233	1,053 ± 0,117	31,189 ± 2,400	29,586 ± 2,2	0,953 ± 0,095	63,203 ± 9,961	69,531 ± 11,335	1,108 ± 0,134	0,167 ± 0,029	0,138 ± 0,022	0,850 ± 0,201	-0,025 ± 0,029
	3	19,550 – 24,150	20,450 – 25,000	0,999 – 1,126	29,450 – 33,100	28,300 – 31,000	0,896 – 1,010	56,000 – 69,500	61,000 – 77,000	1,050 – 1,184	0,150 – 0,185	0,120 – 0,160	0,744 – 0,941	-0,030 – 0,010
	4	13,600 – 29,100	16,800 – 32,100	0,736 – 1,258	25,400 – 37,200	24,500 – 38,000	0,790 – 1,242	37,000 – 86,000	50,000 – 94,000	0,739 – 1,405	0,100 – 0,230	0,090 – 0,170	0,535 – 1,364	-0,090 – 0,040
	5	14,970 – 28,580	17,650 – 31,050	0,787 – 1,234	26,710 – 36,100	25,660 – 33,590	0,818 – 1,184	45,300 – 84,700	51,100 – 93,900	0,816 – 1,380	0,110 – 0,227	0,091 – 0,170	0,566 – 1,353	-0,087 – 0,040
	Фолликул. рак (N=9)	1	21,000	24,700	1,165	34,600	31,500	0,911	56,000	67,000	1,196	0,190	0,140	0,700
	2	21,367 ± 3,457	25,111 ± 2,797	1,190 ± 0,150	34,644 ± 1,183	32,111 ± 2,717	0,926 ± 0,064	57,444 ± 6,821	68,778 ± 9,284	1,198 ± 0,102	0,194 ± 0,019	0,132 ± 0,021	0,689 ± 0,147	-0,062 ± 0,031
	3	19,200 – 22,400	23,125 – 26,425	1,084 – 1,270	33,800 – 35,450	30,500 – 34,275	0,893 – 0,990	53,500 – 60,250	63,750 – 76,750	1,133 – 1,246	0,180 – 0,210	0,118 – 0,140	0,567 – 0,747	-0,090 – 0,048
	4	17,600 – 29,300	22,500 – 31,200	1,004 – 1,497	32,900 – 36,400	27,400 – 36,000	0,811 – 1,009	49,000 – 70,000	51,000 – 81,000	1,041 – 1,397	0,170 – 0,230	0,100 – 0,170	0,524 – 1,000	-0,100 – 0,000

\*Примечание: на первой строке ячейки после распределения на подгруппы представлена медиана, на второй – среднее ± среднеквадратическое отклонение, на третьей – 25–75-й проценти, на четвертой – минимальные и максимальные значения параметра, на пятой строке – 2,5–97,5-й проценти.

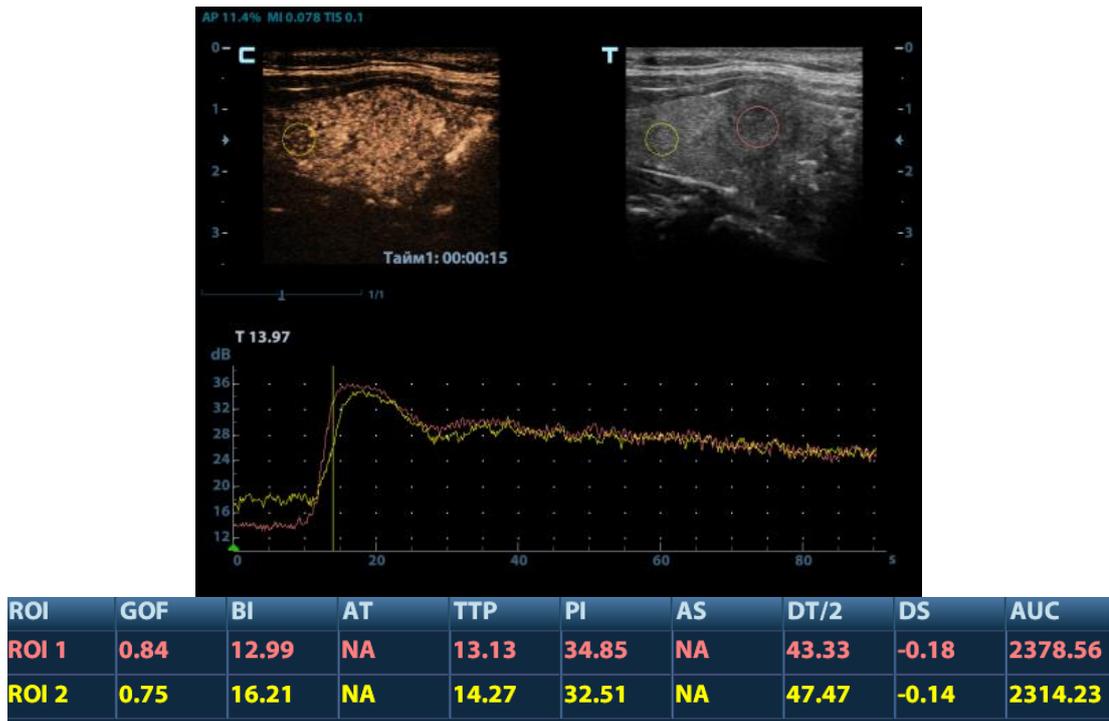
На рисунках 26–30 представлено графическое изображение кинетических кривых вымывания УКП (в виде кривой «время–интенсивность») с указанием количественных характеристик контрастирования для различной очаговой патологии ЩЖ: фолликулярной аденомы (рис. 26), коллоидного узла (рис. 27), АИТ с узлообразованием (рис. 28), папиллярного рака (рис. 29), фолликулярного рака (рис. 30).



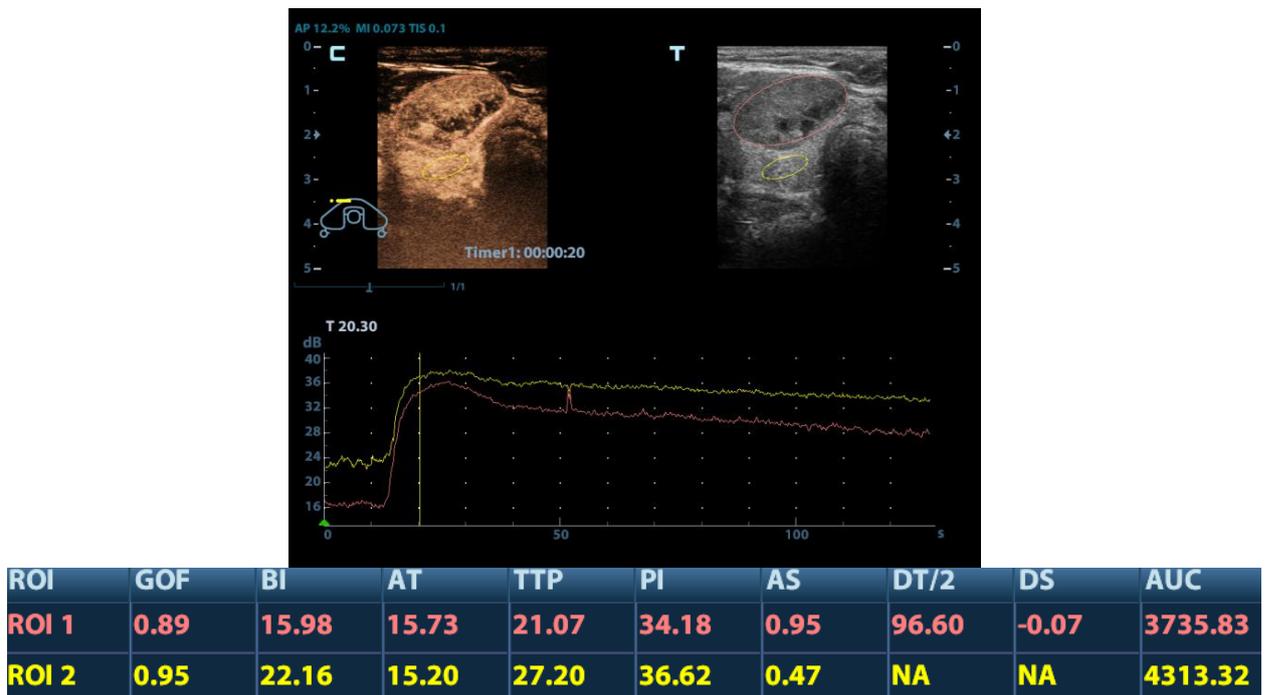
**Рис. 26.** Аденома ЩЖ. КУУЗИ ЩЖ, «Соновью» 2,4 мл. Результат количественного анализа в виде кривой «время–интенсивность», табличных значений. ROI розового цвета помещен в зону узлового образования, ROI желтого цвета – в зону неизменной паренхимы щитовидной железы



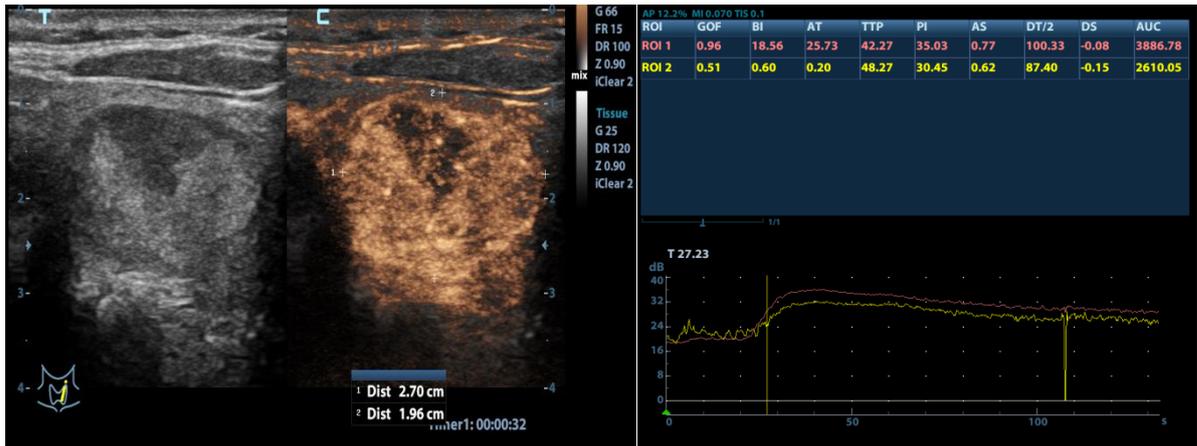
**Рис. 27.** Коллоидный узел. КУУЗИ ЩЖ, «Соновью» 2,4 мл. Результат количественного анализа в виде кривой «время–интенсивность», табличных значений. ROI розового цвета помещен в зону узлового образования, ROI желтого цвета – в зону неизменной паренхимы



**Рис. 28.** АИТ с узлообразованием. КУУЗИ ЩЖ, «Сонобью» 2,4 мл. Результат количественного анализа в виде кривой «время–интенсивность», табличных значений. ROI розового цвета – в зоне узлового образования, ROI желтого цвета – в неизменной паренхиме



**Рис. 29.** Папиллярный рак. КУУЗИ ЩЖ, «Сонобью» 2,4 мл. Результат количественного анализа в виде кривой «время–интенсивность», табличных значений. ROI розового цвета помещен в зону узлового образования, ROI желтого цвета – в зону неизменной паренхимы



**Рис. 30.** Фолликулярный рак. КУУЗИ ЩЖ, «Соновью» 2,4 мл. Результат количественного анализа в виде кривой «время–интенсивность», табличных значений. ROI розового цвета помещен в зону узлового образования, ROI желтого цвета – в зону неизменной паренхимы

Все расчеты и статистические процедуры, относящиеся к КУУЗИ ЩЖ, проводились на основе «Базы данных результатов ультразвукового исследования с контрастным усилением...» (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2018620105 от 16.10.2018 г).

Таким образом, были определены количественные показатели контрастного усиления для ДНО ЩЖ: ТРІ узел –  $21,168 \pm 3,064$  с, ТРІ паренхима –  $22,743 \pm 3,192$  с, индекс ТРІ –  $1,077 \pm 0,069$ ; РІ узел –  $32,907 \pm 3,146$  дБ, РІ паренхима –  $30,869 \pm 2,011$  дБ, индекс РІ –  $0,942 \pm 0,062$ , DT/2 узел –  $78,164 \pm 16,272$  с, DT/2 паренхима –  $74,044 \pm 14,734$  с, индекс DT/2 –  $0,953 \pm 0,090$ , DV узел –  $0,131 \pm 0,026$  дБ/с, DV паренхима –  $0,144 \pm 0,078$  дБ/с, индекс DV –  $1,134 \pm 0,785$ , разница DV –  $0,013 \pm 0,079$ .

Количественные показатели контрастного усиления для ЗНО ЩЖ: ТРІ узел –  $21,948 \pm 3,272$  с, ТРІ паренхима –  $23,260 \pm 3,241$  с, индекс ТРІ –  $1,070 \pm 0,129$ , РІ узел –  $31,651 \pm 2,550$  дБ, РІ паренхима –  $29,897 \pm 2,438$  дБ, индекс РІ –  $0,950 \pm 0,092$ , DT/2 узел –  $62,493 \pm 9,778$  с, DT/2 паренхима –  $69,438 \pm 11,048$  с, индекс DT/2 –  $1,119 \pm 0,133$ , DV узел –  $0,151 \pm 0,029$  дБ/с, DV паренхима –  $0,137 \pm 0,022$  дБ/с, индекс DV –  $0,830 \pm 0,202$ , разница DV –  $-0,014 \pm 0,031$ .

### **3.3. Проверка неоднородности изучаемых групп**

#### **3.3.1. Степень достоверности различий между генеральными совокупностями по качественным параметрам контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы внутри нозологических подгрупп**

Использование дисперсионного анализа (Kruskal–Wallis test) совместно с методом множественных сравнений (Multiple Comparisons) позволило сравнить и обнаружить достоверные различия по значительному числу качественных признаков КУУЗИ ЩЖ ( $P < 0,001$ ).

#### **Сравнение качественных параметров контрастирования в подгруппах доброкачественных очаговых образований щитовидной железы**

1. По признаку «однородность контрастирования» фолликулярная аденома отличается от АИТ.
2. По признаку «интенсивность контрастного усиления» фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и АИТ.
3. По качественному признаку КУУЗИ «контуры контрастного усиления» фолликулярная аденома отличается от АИТ; узловой зоб отличен от АИТ; АИТ отличается от фолликулярной аденомы и узлового зоба.
4. По эхопризнаку «скорость поступления УКП» фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и АИТ; узловой зоб отличен от фолликулярной аденомы; АИТ отличается от фолликулярной аденомы.
5. По качественному признаку «Размеры контрастирования в сопоставлении с В-режимом» фолликулярная аденома отличается от АИТ.

Таким образом, внутри подгрупп ДНО ЩЖ определились нозологические подгруппы, имеющие уникальные качественные характеристики контрастирования, которые можно будет в дальнейшем использовать для дифференциальной диагностики: фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и АИТ по

интенсивности контрастного усиления; АИТ отличается от фолликулярной аденомы и узлового зоба по контурам контрастирования; фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и АИТ по скорости поступления эхоконтраста.

### **Сравнение качественных параметров контрастирования в подгруппах злокачественных очаговых образований щитовидной железы**

Внутри подгрупп папиллярного рака (N=64) и фолликулярного рака (N=9) достоверных различий по качественным параметрам КУУЗИ выявлено не было.

### **Сравнение качественных параметров контрастирования в подгруппах доброкачественных очаговых образований щитовидной железы и объединенной подгруппы рака**

Решение сравнить средние значения качественных параметров контрастирования подгрупп ДНО ЩЖ и объединённой подгруппы рака было обусловлено малочисленностью подгруппы фолликулярного рака (N=9).

1. По эхопризнаку «однородность контрастирования» группа рака отличается от фолликулярной аденомы и от АИТ.

2. По качественному параметру «контуры контрастного усиления» группа рака отличается от фолликулярной аденомы; фолликулярная аденома отличается от АИТ и рака; узловой зоб отличается от АИТ; АИТ отличается от фолликулярной аденомы и узлового зоба.

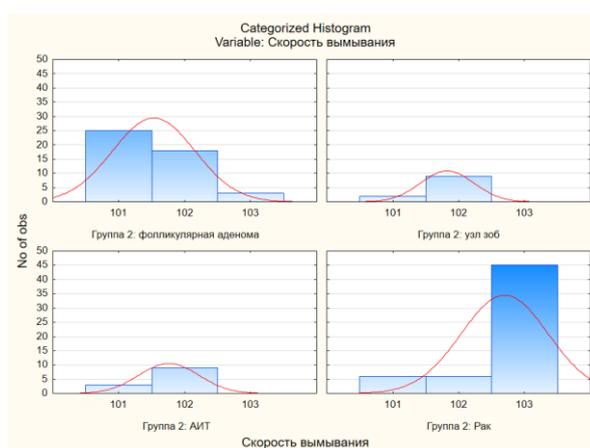
3. По эхопризнаку «скорость поступления УКП» фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и АИТ; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы; АИТ отличается от фолликулярной аденомы; рак отличен от АИТ.

4. По признаку «скорость вымывания УКП» группа рака отличается от фолликулярной аденомы, АИТ и узлового зоба, что позволяет использовать данную характеристику в дифференциальной диагностике очаговой патологии ЩЖ.

Объединённая подгруппа рака, без деления на папиллярную и фолликулярную карциному, позволила выявить статистически значимые различия качественной оценки контрастирования, которые могут использоваться специалистами

ультразвуковой диагностики в случае отсутствия программного обеспечения для определения кинетики УКП и оценки кривой «время–интенсивность».

На основании оценки однородности контрастного усиления, контуров очагового образования, скоростей поступления и вымывания УКП, врач ультразвуковой диагностики предполагает принадлежность очага к группе ДНО или ЗНО. Качественный параметр «скорость вымывания УКП» – высокоспецифический для дифференциальной диагностики очаговой патологии ЩЖ; подгруппа рака демонстрирует отличную от ДНО скорость вымывания УКП ( $P \leq 0,005$ ). Графически данные отличия представлены на рисунке 26.



**Рис. 26.** Распределение абсолютных частот параметра «скорость вымывания» среди нозологических подгрупп доброкачественных образований щитовидной железы и группы рака, где: 101 – медленная скорость, 102 – сопоставимая с окружающей паренхимой, 103 – быстрая

### **Сравнение качественных параметров контрастирования в нозологических подгруппах доброкачественных и злокачественных очаговых образований щитовидной железы**

Проведение комплексного сравнения качественных параметров КУУЗИ внутри таблиц сопряженности позволило уточнить различия следующих параметров качественной оценки: интенсивность контрастного усиления (гиперинтенсивное, изоинтенсивное, гипоинтенсивное), контуры контрастирования (четкие, нечеткие), скорость поступления УКП (быстрая, сопоставимая с неизменной паренхимой, быстрая), скорость вымывания УКП (быстрая, сопоставимая с неизменной

паренхимой, быстрая), размеры в сопоставлении с В-режимом (равные, превышают, меньше).

1. По эхопризнаку **«однородность контрастирования»** фолликулярная аденома отличается от АИТ и папиллярного рака; узловой зоб отличается от АИТ; АИТ отличается от фолликулярной аденомы, папиллярного и фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы и АИТ; фолликулярный рак отличается от АИТ.

2. По качественному признаку КУУЗИ **«гиперинтенсивность усиления»** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и АИТ; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы и папиллярного рака; АИТ отличается от фолликулярной аденомы и папиллярного рака; папиллярный рак отличается от узлового зоба и АИТ.

3. По качественному признаку КУУЗИ **«изоинтенсивность усиления»** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и АИТ; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы и папиллярного рака; АИТ отличается от фолликулярной аденомы; папиллярный рак отличается от узлового зоба.

4. По признаку **«гипоинтенсивность усиления»** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и папиллярного рака; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы.

5. По эхопризнаку **«нечеткость контуров»** фолликулярная аденома отличается от АИТ, папиллярного и фолликулярного рака; узловой зоб отличается от АИТ и папиллярного рака; АИТ отличается от фолликулярной аденомы, папиллярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы, узлового зоба и АИТ; фолликулярный рак отличается от фолликулярной аденомы.

6. По признаку **«быстрая скорость поступления УКП»** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и АИТ; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы, папиллярного и фолликулярного рака; АИТ отличается от фолликулярной аденомы, папиллярного и фолликулярного рака; папиллярный рак

отличается от узлового зоба и АИТ; фолликулярный рак отличается от узлового зоба и АИТ.

7. По эхопризнаку **«сопоставимая скорость поступления УЖП»** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и АИТ; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы, АИТ и папиллярного рака; АИТ отличается от фолликулярной аденомы, узлового зоба, папиллярного и фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от узлового зоба и АИТ; фолликулярный рак отличается от АИТ.

8. По эхопризнаку **«медленная скорость поступления УЖП»** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и папиллярного рака; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы.

9. По признаку **«быстрая скорость вымывания УЖП»** фолликулярная аденома отличается от папиллярного и фолликулярного рака; узловой зоб отличается от папиллярного и фолликулярного рака; АИТ отличается от папиллярного и фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы, узлового зоба и АИТ; фолликулярный рак отличается от фолликулярной аденомы, узлового зоба и АИТ.

10. По качественному эхопризнаку **«сопоставимая скорость вымывания УЖП»** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба и папиллярного рака; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы, папиллярного и фолликулярного рака; АИТ отличается от папиллярного и фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы, узлового зоба и АИТ; фолликулярный рак отличается от узлового зоба и АИТ.

11. По эхопризнаку **«медленная скорость вымывания УЖП»** фолликулярная аденома отличается от папиллярного и фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы; фолликулярный рак отличается от фолликулярной аденомы.

12. По эхопризнаку **«равные с В-режимом размеры при контрастировании»** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба, АИТ и папиллярного рака; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы; АИТ отличается от фолликулярной аденомы; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы.

13. По эхопризнаку **«превышающие В-режим размеры при контрастировании»** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба, АИТ и папиллярного рака; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы; АИТ отличается от фолликулярной аденомы и фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы; фолликулярный рак отличается от АИТ.

14. По эхопризнаку **«размеры при контрастировании меньше В-режима»** фолликулярная аденома отличается от папиллярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы.

После комплексного сравнения качественных параметров КУУЗИ среди всей очаговой патологии ЩЖ были выявлены закономерности:

1. Лишь в случае АИТ с узлообразованием такие параметры качественной оценки, как «однородность контрастного усиления» и «сопоставимая скорость поступления УКП», дают статистически достоверные различия со всеми нозологиями, что позволяет использовать эти признаки для дифференциальной диагностики;

2. Подтвердилась закономерность, полученная ранее при сравнении доброкачественных нозологии ДНО и подгруппы рака: быстрая скорость вымывания УКП отличает папиллярную и фолликулярную карциному от всех нозологий ДНО ЩЖ.

При попытке найти различия среди качественных показателей КУУЗИ фолликулярных опухолей (фолликулярная аденома, фолликулярный рак), были выявлены статистически достоверные различия по таким параметрам контрастирования, как «четкость контуров очагового образования после контрастирования» и «скорость вымывания УКП» ( $P \leq 0,05$ ), которые в дальнейшем

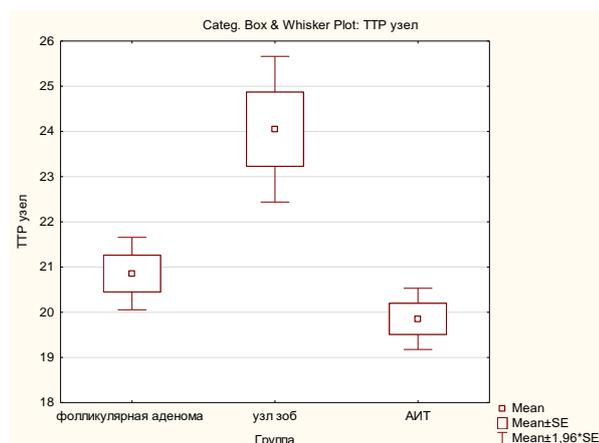
могут использоваться как дополнительные критерии для дифференциальной диагностики.

### 3.3.2. Степень достоверности различий между генеральными совокупностями по количественным параметрам контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы внутри нозологических подгрупп

#### Сравнение количественных параметров в подгруппах доброкачественных очаговых образований щитовидной железы

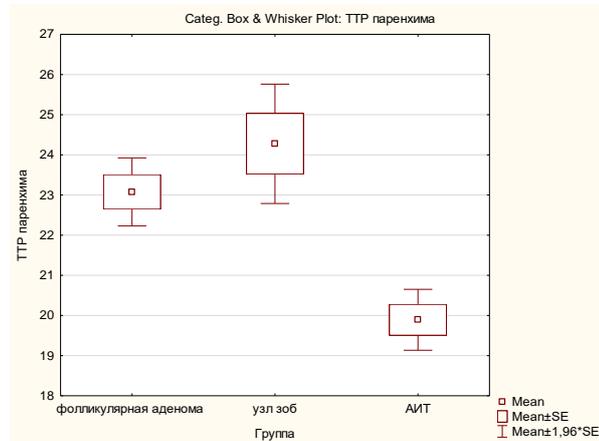
В результате анализа вариаций в подгруппах ДНО ЩЖ из тринадцати количественных параметров контрастирования достоверно различались шесть: ТРІ узел, ТРІ паренхима, индекс ТРІ, РІ узел, РІ паренхима, индекс РІ ( $P \leq 0,05$ ). Различия представлены графически элементами коробочного графика (box-and-whisker plot), на которых продемонстрировано здесь и далее:  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего арифметического,  $M \pm m$  – разброс средних значений ( $M \pm 1,96 m$ ) (рис. 27–32).

1. По количественному параметру **ТРІ узел** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы и АИТ; АИТ отличается от узлового зоба (рис. 27).



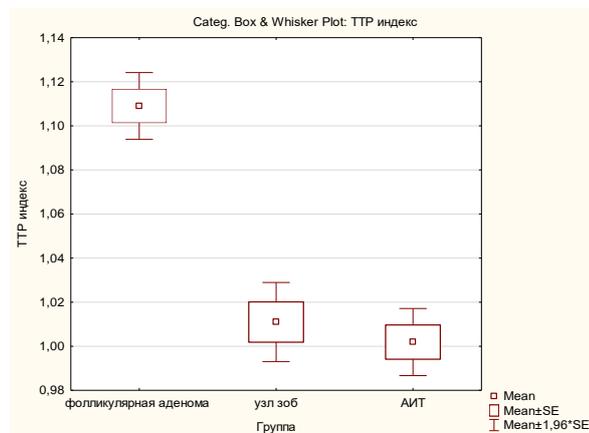
**Рис. 27.** Разброс средних значений по соотношению времени наступления Time to peak в узле (ТРІ узел) среди доброкачественных подгрупп патологии щитовидной железы

2. По параметру **ТРІ паренхима** фолликулярная аденома отличается от АИТ; узловой зоб отличается от АИТ; АИТ отличается от фолликулярной аденомы и узлового зоба (рис. 28).



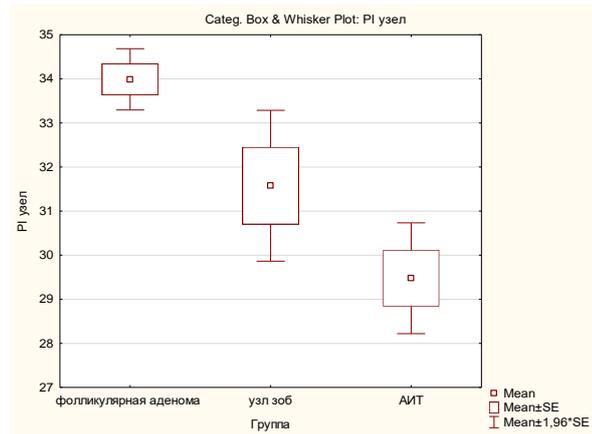
**Рис. 28.** Разброс средних значений по соотношению времени наступления Time to peak (TRP) в паренхиме среди доброкачественных подгрупп очаговой патологии

3. По параметру **индекс ТРІ** выявлены различия фолликулярной аденомы от узлового зоба и АИТ (графически на рис. 29).



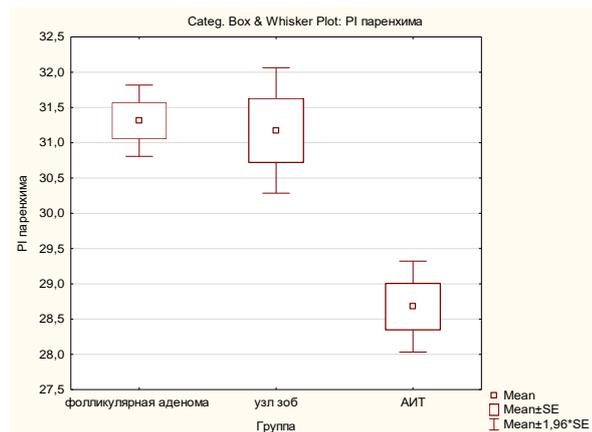
**Рис. 29.** Разброс средних значений параметра «индекс Time to peak» (TRP) среди доброкачественных подгрупп очаговой патологии

4. По параметру **PI** узел фолликулярная аденома отличается от АИТ (графически на рис. 30).



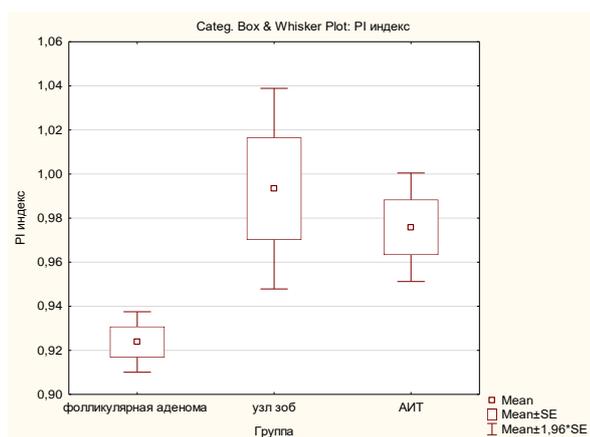
**Рис. 30.** Разброс средних значений по соотношению времени наступления пика контрастирования в узле (PI узел) среди доброкачественных подгрупп узлов

5. По количественному параметру **PI паренхима** фолликулярная аденома отличается от АИТ; узловой зоб отличен от АИТ; АИТ отличается от фолликулярной аденомы и узлового зоба.



**Рис. 31.** Разброс средних значений по соотношению времени наступления пика контрастирования в паренхиме (PI пар.) среди доброкачественных подгрупп

6. По количественному параметру **индекс PI** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба; узловой зоб отличается от фолликулярной аденомы.



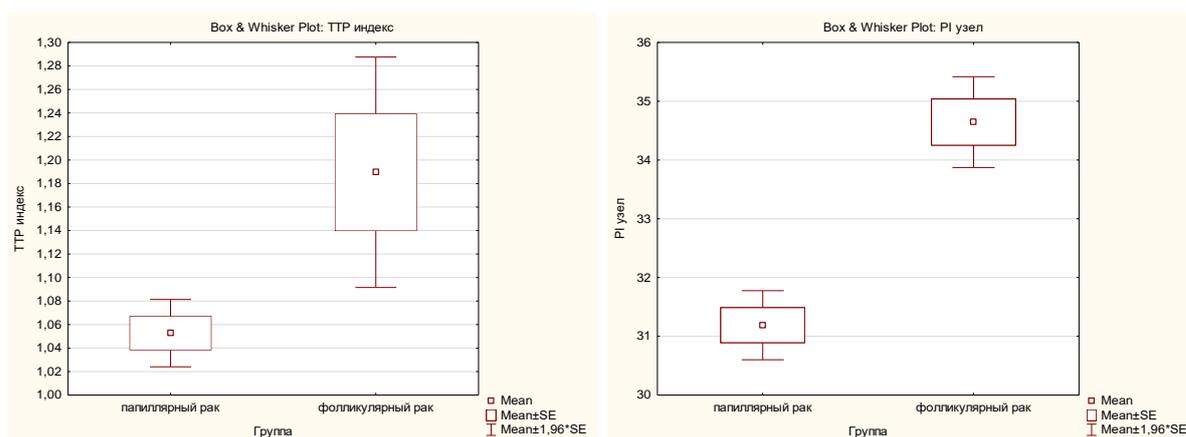
**Рис. 32.** Разброс средних значений по соотношению «индекс PI» среди доброкачественных подгрупп очаговой патологии

Таким образом, были выявлены количественные параметры, по которым одни нозологические подгруппы отличаются от остальных ДНО ЩЖ: параметр TPI узел для узлового зоба, параметр TPI паренхима для АИТ, индекс TPI для фолликулярной аденомы.

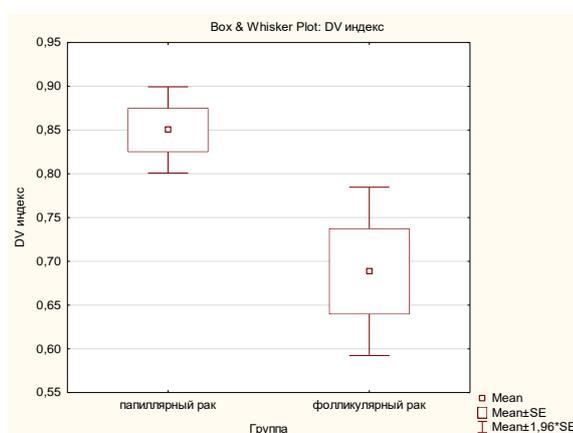
### **Сравнение количественных параметров в подгруппах злокачественных очаговых образований щитовидной железы**

В результате проведенного статистического анализа (Т-тест) для оценки различий между учитываемыми количественными параметрами КУУЗИ в группах папиллярного рака (N=64) и фолликулярного рака (N=9) были выявлены статистически значимые различия по трем параметрам: индекс TPI, PI узел, индекс DV ( $P \leq 0,05$ ).

Различия представлены графически на рисунках с элементами коробчатого графика (box-and-whisker plot) (рис. 33–34).



**Рис. 33.** Разброс средних значений по показателю «индекс ТРІ» среди групп злокачественных новообразований (слева) и средних значений по времени достижения пика интенсивности в узле (PI узел) среди групп злокачественных новообразований



**Рис. 34.** Разброс средних значений по соотношению «индекс DV» среди групп злокачественных новообразований

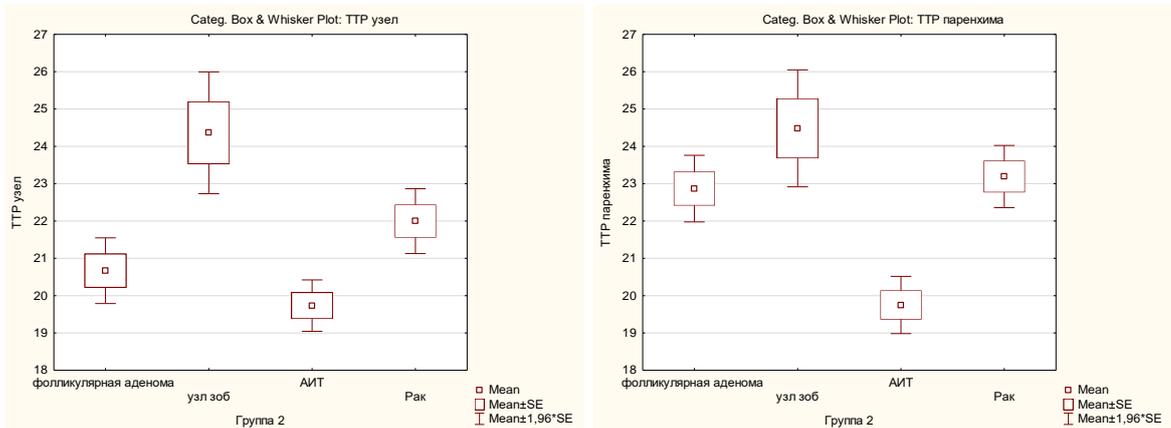
### **Сравнение количественных параметров контрастирования в подгруппах доброкачественных очаговых образований щитовидной железы и объединенной подгруппы рака**

При сравнении количественных параметров КУУЗИ ЩЖ в подгруппах ДНО и объединенной группы рака из тринадцати показателей статистические различия были выявлены по десяти: ТРІ узел, ТРІ паренхима, индекс ТРІ, PI узел, PI паренхима, индекс PI, DT/2узел, индекс DT/2, индекс DV, разница DV ( $P \leq 0,05$ ).

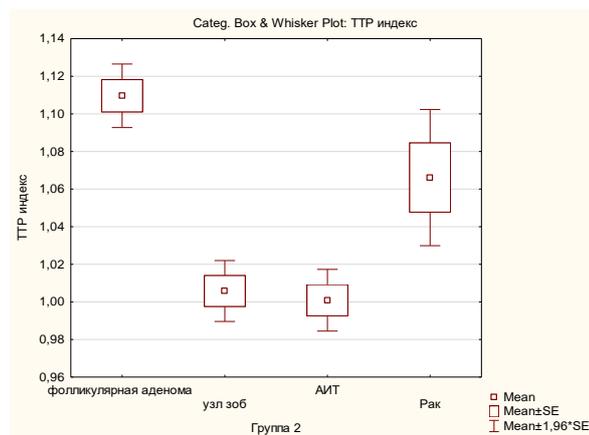
1. По количественному параметру **ТРІ узел** фолликулярная аденома отличается от узлового зоба; узловой зоб от фолликулярной аденомы и АИТ; АИТ отличается от узлового зоба.

2. По количественному параметру **ТРІ паренхима** узловой зоб отличается от АИТ; АИТ отличается от узлового зоба и рака; рак отличается от АИТ.

3. По количественному параметру **индекс ТРІ** фолликулярная аденома отличается от АИТ; АИТ отличается от фолликулярной аденомы. Различия представлены графически на рисунках 35-40.



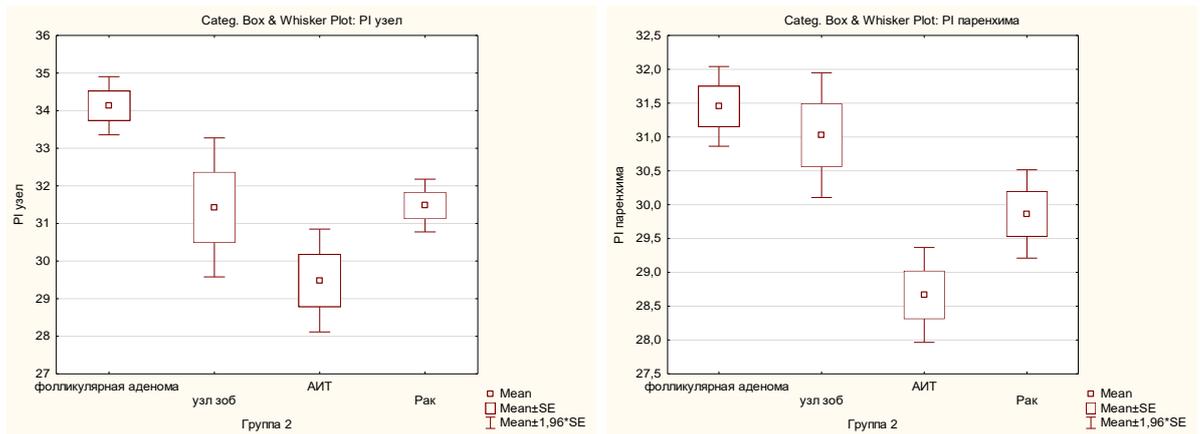
**Рис. 35.** Разброс средних значений по показателям «ТРІ узел» (слева) и «ТРІ паренхима» (справа) среди нозологических подгрупп доброкачественных новообразований и группы рака



**Рис. 36.** Разброс средних значений по показателю «индекс ТРІ» среди нозологических подгрупп доброкачественных новообразований и группы рака

4. По количественному параметру **PI узел** фолликулярная аденома отличается от АИТ и рака; АИТ отличается от фолликулярной аденомы; рак отличается от фолликулярной аденомы.

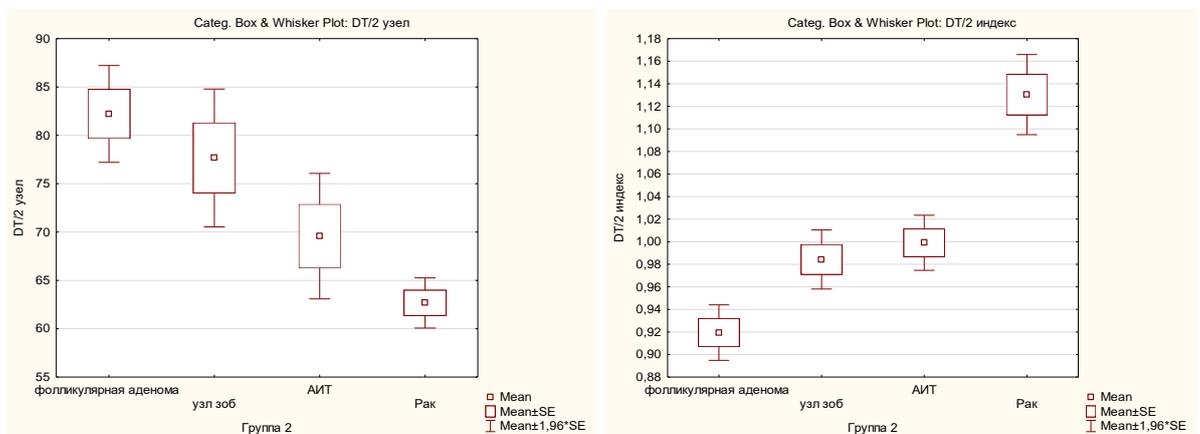
5. По количественному параметру **PI паренхима** фолликулярная аденома отличается от АИТ и рака; АИТ отличается от фолликулярной аденомы; рак отличается от фолликулярной аденомы.



**Рис. 37.** Разброс средних значений по показателям «PI узел» (слева) и «PI паренхима» (справа) среди нозологических подгрупп доброкачественных новообразований и группы рака

6. По количественному параметру **DT/2** узел фолликулярная аденома отличается от рака; узловой зоб отличается от рака; рак демонстрирует отличия от фолликулярной аденомы и узлового зоба.

7. По количественному параметру **индекс DT/2** фолликулярная аденома отличается от рака; узловой зоб отличается от рака; АИТ отличается от рака; рак демонстрирует отличия от фолликулярной аденомы, узлового зоба и АИТ.

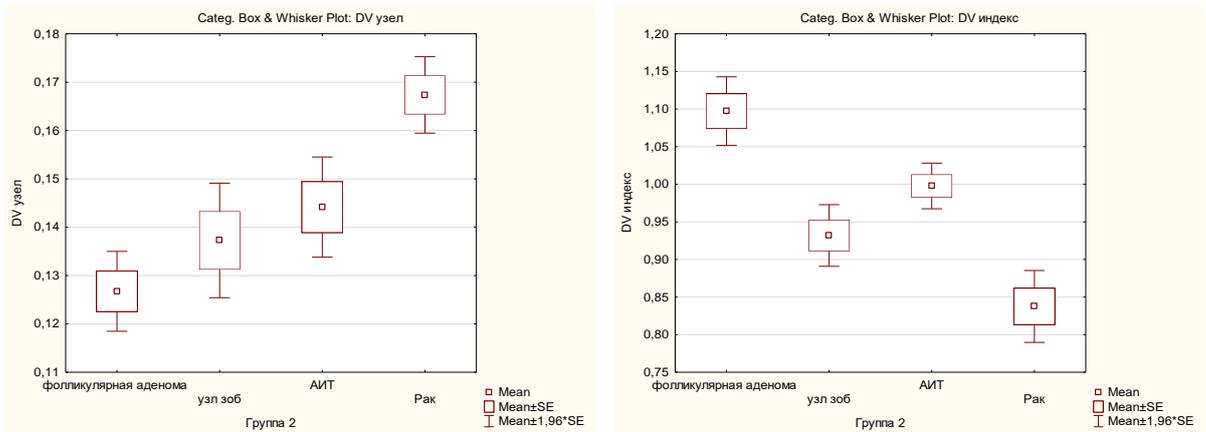


**Рис. 38.** Разброс средних значений по показателям «DT/2 узел» (слева) и «индекс DT/2» (справа) среди нозологических подгрупп доброкачественных новообразований и группы рака

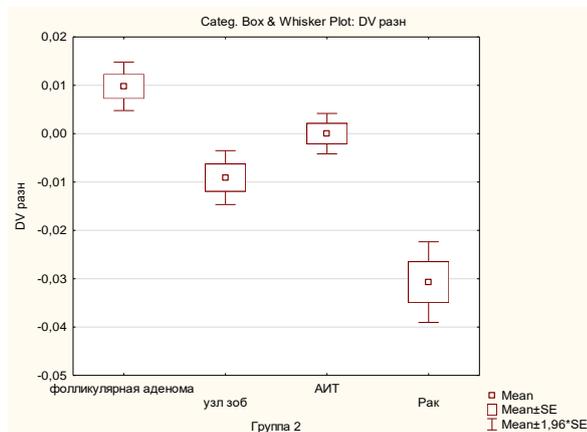
8. По количественному параметру **DV** узел фолликулярная аденома отличается от рака.

9. По количественному параметру **DV индекс** фолликулярная аденома отличается от рака.

10. По параметру **DV разница** фолликулярная аденома отличается от рака; АИТ отличается от рака; рак отличен от фолликулярной аденомы и АИТ.



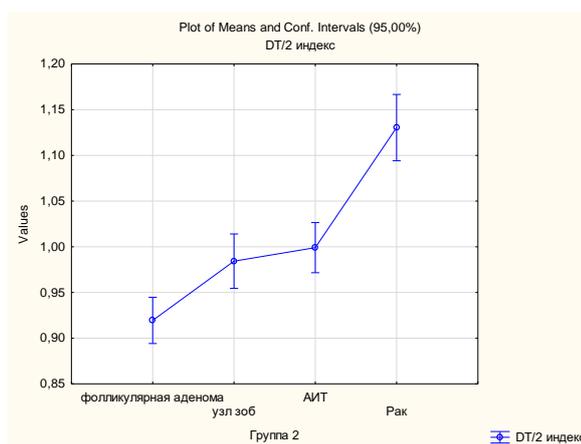
**Рис. 39.** Разброс средних значений показателей «DV узел» (слева) и «индекс DV» (справа) среди нозологических подгрупп доброкачественных новообразований и группы рака



**Рис. 40.** Разброс средних значений по показателю «разница DV» среди нозологических подгрупп доброкачественных новообразований и группы рака

Таким, образом, объединение групп папиллярной и фолликулярной карцином в одну общую подгруппу рака (N=73) с последующим сравнением количественных параметров КУУЗИ с различными нозологическими подгруппами ДНО ЩЖ, позволило выявить специфический количественный признак  $DT/2$ , по которому подгруппа рака отличается от фолликулярной аденомы, узлового зоба и АИТ ( $P \leq 0,05$ ).

На рисунке 41 различие данного количественного параметра представлено графически.



**Рис. 41.** Графическое сравнение количественного показателя «индекс DT/2» среди нозологических подгрупп доброкачественных новообразований и группы рака

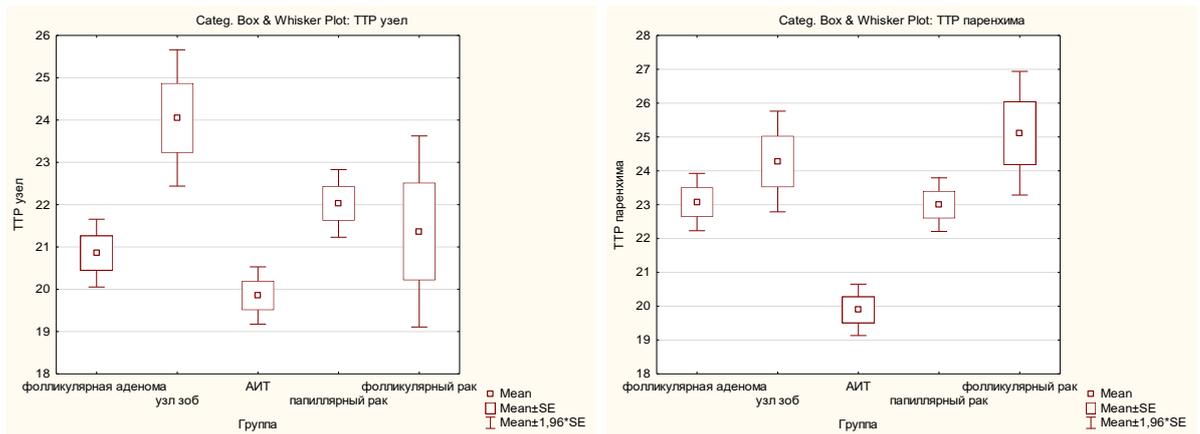
### Сравнение количественных параметров контрастирования в нозологических подгруппах доброкачественных и злокачественных очаговых образований щитовидной железы

При сравнении количественных параметров в нозологических подгруппах доброкачественных и злокачественных очаговых образований ЩЖ из тринадцати показателей статистически различались десять: ТРІ узел, ТРІ паренхима, индекс ТРІ, РІ узел, РІ паренхима, DT/2 узел, индекс DT/2, DV узел, индекс DV, разница DV ( $P \leq 0,05$ ). Различия представлены на рисунках в виде элементов коробочного графика (box-and-whisker plot) (рис. 42–47).

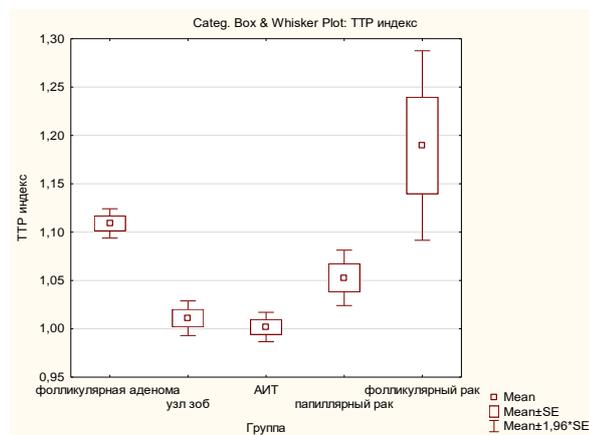
1. По количественному параметру **ТРІ узел** узловой зоб отличается от АИТ; АИТ отличается от узлового зоба.

2. По параметру **ТРІ паренхима** узловой зоб отличается от АИТ; АИТ отличается от узлового зоба и фолликулярного рака; фолликулярный рак отличается от АИТ.

3. По количественному параметру **индекс ТРІ** фолликулярная аденома отличается АИТ и папиллярного рака; узловой зоб отличается от фолликулярного рака; АИТ отличается от фолликулярной аденомы и фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы и фолликулярного рака; фолликулярный рак отличается от узлового зоба, АИТ и папиллярного рака.



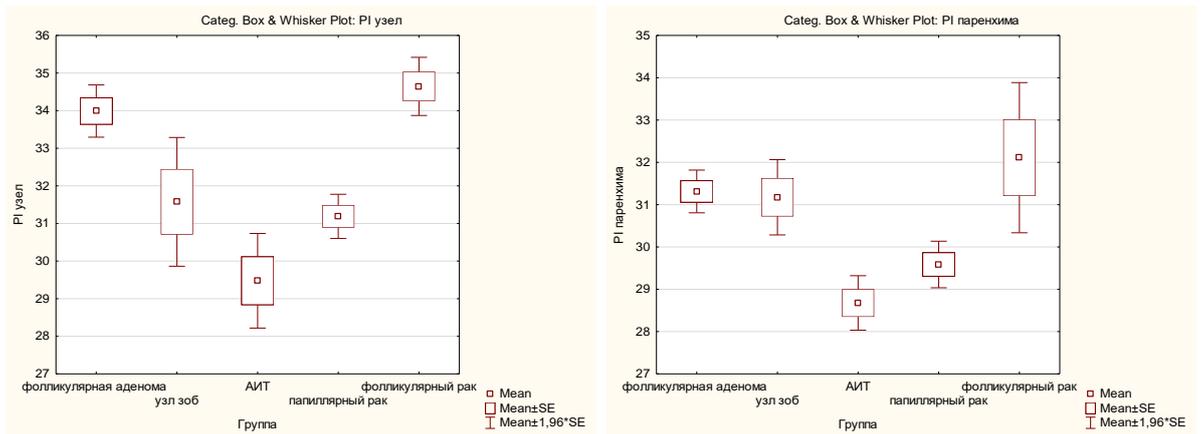
**Рис. 42.** Разброс средних значений по показателям «ТРІ узел» (слева) и «ТРІ паренхима» (справа) среди нозологических подгрупп доброкачественных и злокачественных новообразований



**Рис. 43.** Разброс средних значений по показателю «индекс ТРІ» среди нозологических подгрупп доброкачественных и злокачественных новообразований

4. По параметру **PI** узел фолликулярная аденома отличается от АИТ и папиллярного рака; АИТ отличается от фолликулярной аденомы и фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы и фолликулярного рака; фолликулярный рак отличается от АИТ и папиллярный рака.

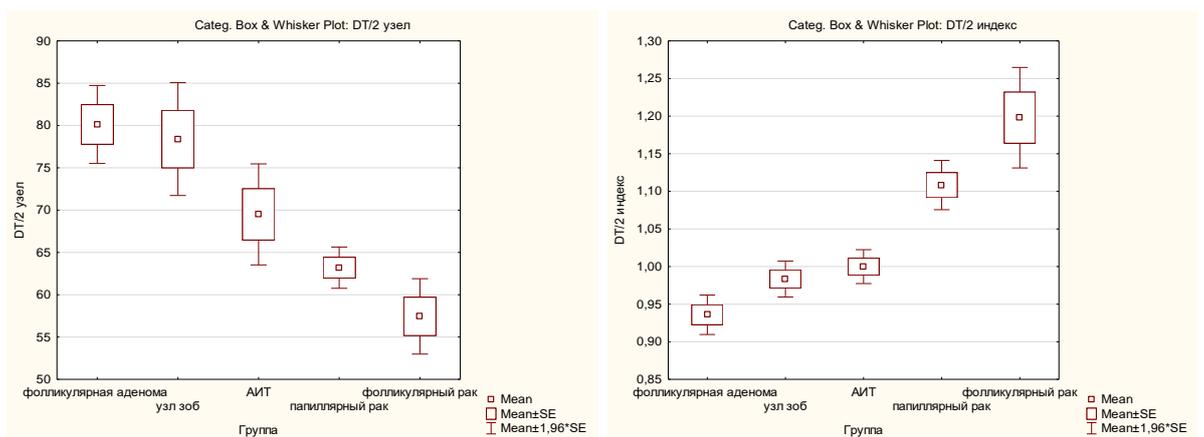
5. По количественному параметру **PI паренхима** фолликулярная аденома отличается от АИТ и папиллярного рака; узловой зоб отличается от АИТ; АИТ отличается от фолликулярной аденомы, узлового зоба и фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы; фолликулярный рак отличается от АИТ.



**Рис. 44.** Разброс средних значений по показателям «PI узел» (слева) и «PI паренхима» (справа) среди нозологических подгрупп доброкачественных и злокачественных образований

6. По количественному параметру **DT/2 узел** фолликулярная аденома отличается от папиллярного и фолликулярного рака; узловой зоб отличается от папиллярного и фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы и узлового зоба; фолликулярный рак отличается от фолликулярной аденомы и узлового зоба.

7. По количественному параметру **индекс DT/2** фолликулярная аденома отличается от папиллярного рака и фолликулярного рака; узловой зоб отличается от папиллярного и фолликулярного рака; АИТ отличается от фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы и узлового зоба; фолликулярный рак отличается от фолликулярной аденомы, узлового зоба и АИТ.

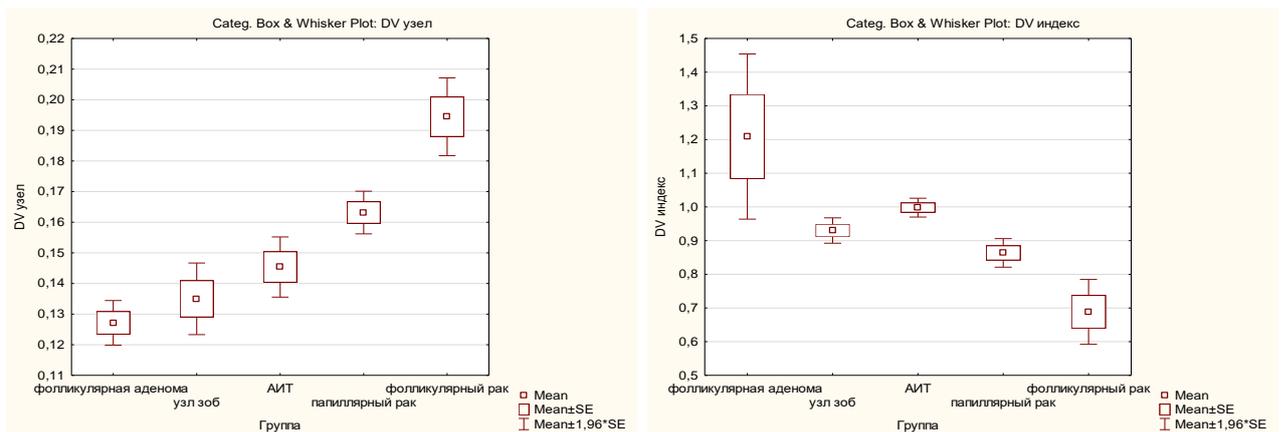


**Рис. 45.** Разброс средних значений показателей «DT/2 узел» (слева) и «DT/2 индекс» (справа) среди нозологических подгрупп доброкачественных и злокачественных новообразований

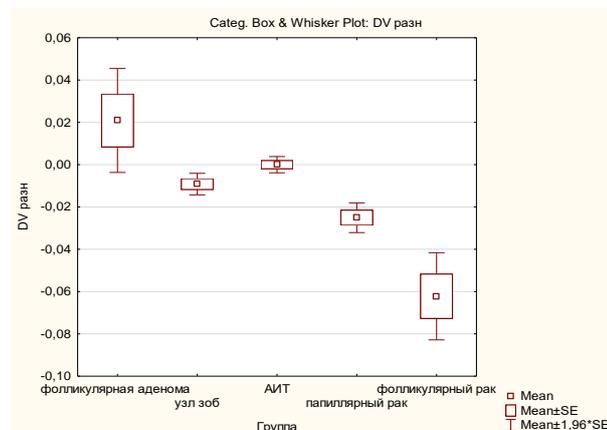
8. По количественному параметру **DV узел** фолликулярная аденома отличается от папиллярного и фолликулярного рака; узловой зоб отличается от фолликулярного рака; АИТ отличается от фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы; фолликулярный рак отличается от фолликулярной аденомы, узлового зоба и АИТ.

9. По параметру **индекс DV** фолликулярная аденома отличается от папиллярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы.

10. По количественному параметру **DV разница** фолликулярная аденома отличается папиллярного рака и фолликулярного рака; папиллярный рак отличается от фолликулярной аденомы; фолликулярный рак отличается от фолликулярной аденомы.



**Рис. 46.** Разброс средних значений показателей «DV узел» (слева) и «индекс DV» (справа) среди нозологических подгрупп доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы

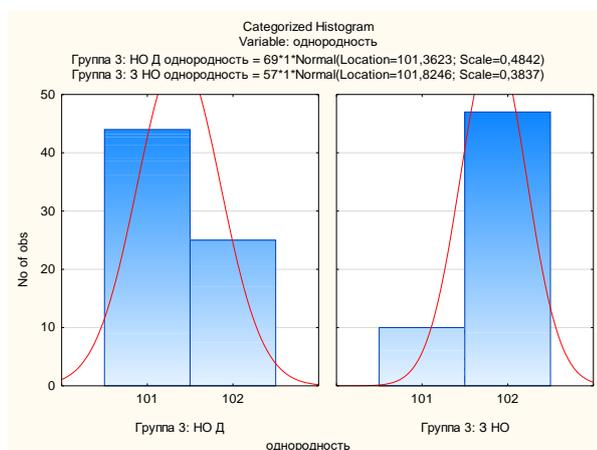


**Рис. 47.** Разброс средних значений показателя «разница DV» среди нозологических подгрупп доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы

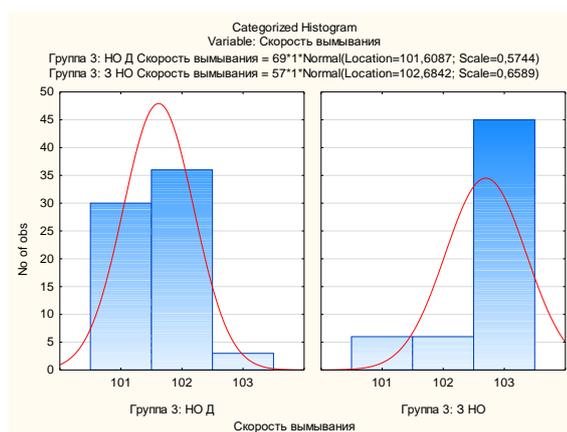
Важно отметить, что при сравнении количественных показателей КУУЗИ внутри объединённой подгруппы фолликулярных неоплазий (фолликулярная аденома, фолликулярный рак) были выявлены статистически достоверные различия по таким параметрам контрастирования, как DT/2 узел, индекс DT/2, DV узел, разница DV ( $P \leq 0,05$ ); в дальнейшем эти характеристики могут использоваться как дополнительные критерии для дифференциальной диагностики.

### 3.3.3. Сравнение качественных параметров контрастирования внутри объединённых групп доброкачественных и злокачественных очаговых образований щитовидной железы

Статистически значимые различия между группами ДНО и ЗНО ЩЖ были выявлены по следующим качественным характеристикам контрастирования: однородность и скорость вымывания УКП ( $P \leq 0,05$ ). Графически распределение абсолютных частот представлено на рисунках 48–49.



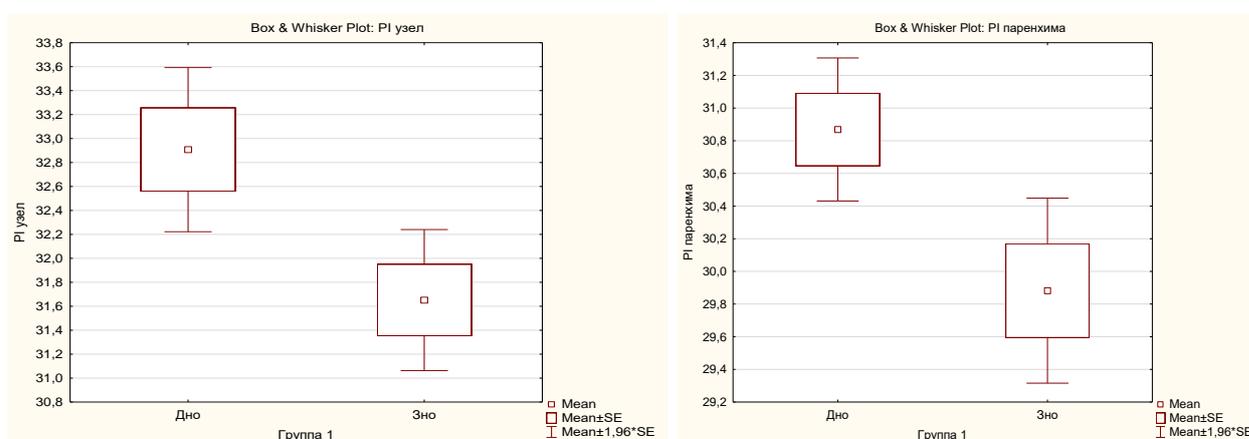
**Рис. 48.** Распределение абсолютных частот параметра «однородность» среди доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы, где 101 – однородное, 102 – неоднородное контрастирование



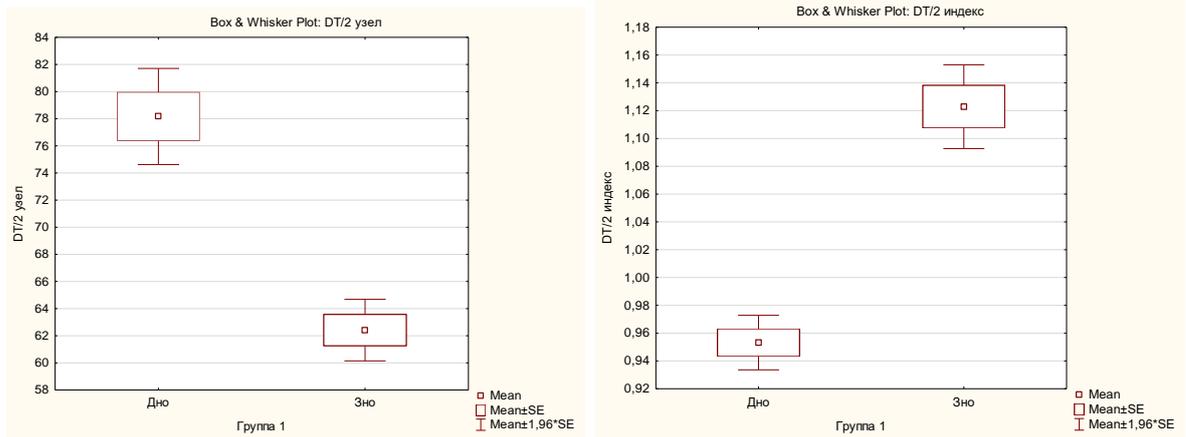
**Рис. 49.** Распределение абсолютных частот параметра «скорость вымывания» среди доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы, где 101 – медленная скорость, 102 – сопоставимая, 103 – быстрая

### 3.3.4. Сравнение количественных параметров контрастирования внутри объединенных групп доброкачественных и злокачественных очаговых образований щитовидной железы

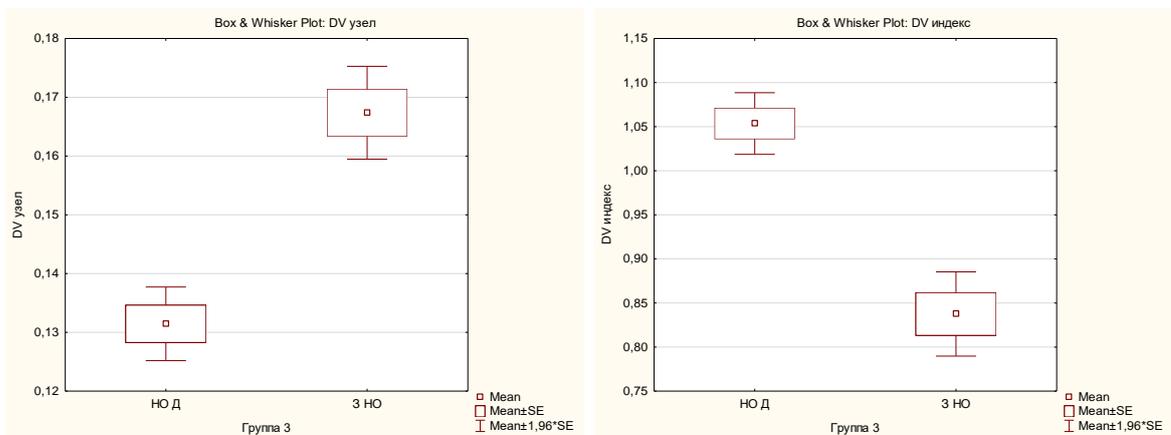
В результате статистического анализа (Т-тест) в группах ЗНО (N=73) и ДНО ЩЖ (N=81) среди тринадцати количественных показателей контрастирования статистически значимые различия были выявлены по семи параметрам: PI узел, PI паренхима, DT/2 узел, индекс DT/2, DV узел, индекс DV, разница DV ( $P \leq 0,05$ ). Разброс средних значений различающихся количественных параметров КУУЗИ ЩЖ представлен графически на рисунках с элементами коробочного (рис.50–53).



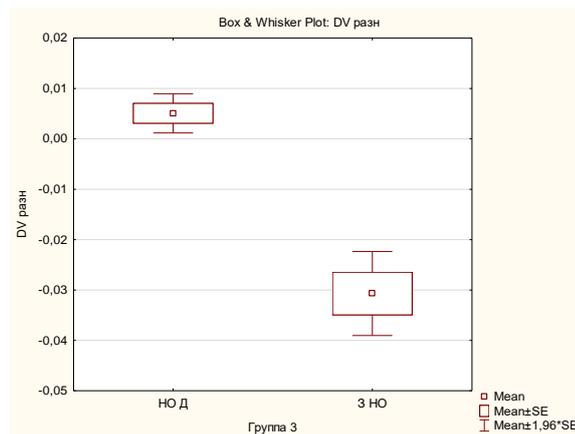
**Рис. 50.** Разброс средних значений показателей «PI узел» (слева) и «PI паренхима» (справа) среди доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы



**Рис. 51.** Разброс средних значений по показателям «DT/2узел» (слева) и «индекс DT/2» (справа) среди доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы



**Рис. 52.** Разброс средних значений по показателям «DV узел» (слева) и «индекс DV» (справа) среди доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы



**Рис. 53.** Разброс средних значений по показателю «разница DV» среди доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы

### 3.4. Диагностическая ценность переменных

Следующим этапом оценки диагностической эффективности выявленных и достоверно отличающихся качественных и количественных показателей контрастирования между группами ДНО и ЗНО ЦЖ стала процедура бинарной логистической регрессии с презентацией результатов в виде ROC-кривых.

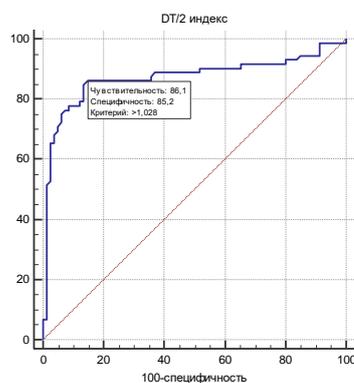
Интегральная ценность **качественных параметров** контрастирования демонстрирует низкую диагностическую эффективность отдельно учитываемых параметров (табл.27). Среди качественных параметров контрастирования две характеристики «однородность» и «скорость вымывания» демонстрируют значения площади под кривой  $>0,6$  (0,686 и 0,647, соответственно), что характеризует качество полученного прогноза как среднее.

Таблица 27. Ценность качественных параметров контрастирования (ROC-анализ)

Качественный параметр	Показатели диагностической информативности (95% ДИ)
однородность	Ч – 83,3% (71,5–91,7) С – 53,9% (25,1–80,8) AUC=0,686
интенсивность	Ч – 30,0% (18,8–43,2) С – 76,9 % (46,2–95,0) AUC=0,537
контуры	Ч – 38,3% (26,1–51,8) С – 69,2% (38,6–90,9) AUC=0,538
скорость накопления	Ч – 75,0% (62,1–85,3) С – 30,8% (9,1–61,4) AUC=0,506
скорость вымывания	Ч – 95,7% (87,8–99,1) С – 25,0% (5,5–57,2) AUC=0,647
размеры в сопоставлении с В-режимом	Ч – 68,3% (55,0–79,7) С – 38,5 % (13,9–68,4) AUC=0,538

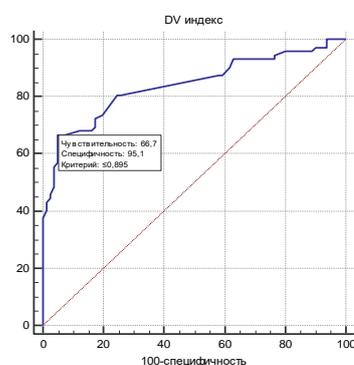
Среди **количественных параметров** контрастирования очаговой патологии ЩЖ наиболее информативными оказались – индекс DT/2, индекс DV, разница DV.

Тест «индекс DT/2 > 1,028 – РЩЖ» характеризуется чувствительностью 86,1%, специфичностью 85,2%, ПЗПТ – 87,7%, ПЗОТ – 83,4%, площадью под кривой 0,872 (рис. 54).



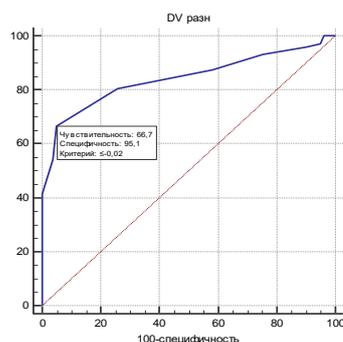
**Рис. 54.** ROC-кривая параметра «индекс DT/2» для диагностики рака щитовидной железы

Тест «индекс DV ≤ 0,895 – РЩЖ» демонстрирует чувствительность 66,7%, специфичность 95,1%, ПЗПТ – 94,3%, ПЗОТ – 70,0%, площадь под кривой 0,840 (рис. 55).



**Рис. 55.** ROC-кривая по параметру «индекс DV» для диагностики рака щитовидной железы

Тест «разница DV ≤ -0,020 дБ/с – РЩЖ» демонстрирует чувствительность 66,7%, специфичность 95,1%, ПЗПТ – 94,3%, ПЗОТ – 70,0%, площадью под кривой 0,842 (рис. 56).



**Рис. 56.** ROC-кривая по параметру «разница DV» для диагностики рака щитовидной железы

### 3.5. Процедура логистической регрессии

При помощи логистической регрессии решалась задача анализа связи между несколькими независимыми переменными (регрессорами / предикторами) и зависимой переменной. Также определялось взаимное влияние признаков и конкретный вклад каждого из них в групповое разделение. Для оценки качества моделей и отдельных предикторов, их вклада в разделение групп использовали регрессионные коэффициенты, отношение шансов и 95-процентный доверительный интервал для отношения шансов по каждому предиктору.

Уравнение логистической регрессии в общем виде было составлено 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.

Степень оправданности группового разделения в случае применения логистической регрессии оценивалась за счет проведения ROC-анализа. Также оценивался коэффициент конкордации, чтобы понимать, какова доля наблюдений, правильно переклассифицированных в отдельные подгруппы зависимого показателя. Для оценки статистической значимости всего уравнения в целом с помощью метода правдоподобия вычисляли статистику  $\chi^2$ .

### 3.5.1. Логистическая регрессия качественных параметров контрастированного ультразвукового исследования щитовидной железы

Несмотря на то, что интегральная ценность отдельно учитываемых качественных параметров продемонстрировала низкую диагностическую эффективность и отсутствие достоверности различий среди параметров контрастирования, совместный учет качественных параметров КУУЗИ (интенсивность усиления, контуры, однородность, размеры в сопоставлении с В-режимом, скорость вымывания, скорость поступления) позволяет улучшить операционные характеристики регрессионных моделей для групп ДНО и ЗНО ЩЖ ( $P < 0,05$ ). Операционные характеристики регрессионных моделей совместного учета **качественных параметров** контрастирования представлены в таблице 28.

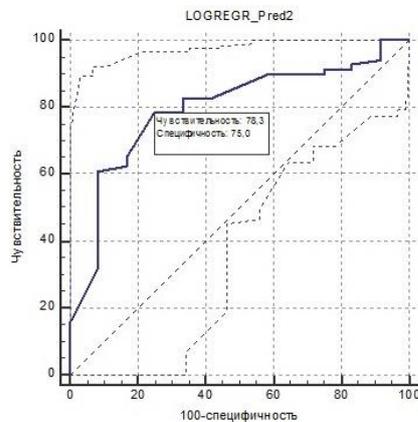
Таблица 28. Операционные характеристики регрессионных моделей совместного учета качественных параметров контрастирования в группах доброкачественных и злокачественных узловых новообразований щитовидной железы

	ДНО (N=81)	ЗНО (N=73)
Уровень значимости	$P < 0,0001$	$P < 0,001$
Чувствительность	<b>78,26</b>	<b>81,67</b>
Интервал доверия 95%	66,7–87,3	69,6–90,5
Специфичность	<b>75,00</b>	<b>69,23</b>
Интервал доверия 95%	42,8–94,5	38,6–90,9
Площадь под кривой ROC (AUC)	<b>0,796</b>	<b>0,764</b>

В случае совместного учета шести **качественных параметров** КУУЗИ (интенсивность усиления, контуры, однородность, размеры в сопоставлении с В-режимом, скорость вымывания, скорость поступления УКП) в группе ДНО предиктор «скорость вымывания УКП» вносит максимальный вклад в прогнозируемое явление (доброкачественность), демонстрируя отрицательное значение модуля регрессионного коэффициента (-1.091), что говорит об обратной зависимости влияния фактора на исход.

На рисунке 57 представлена ROC-кривая прогностических возможностей модели совместного учета шести качественных параметров КУУЗИ ЩЖ после

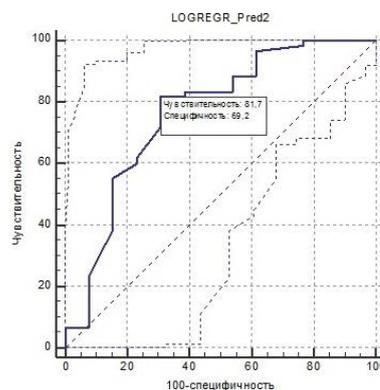
процедуры логистической регрессии для ДНО ЩЖ. Она демонстрирует хорошее качество модели: чувствительность – 78,3%, специфичность – 75,0%, площадь под кривой – 0,796.



**Рис. 57.** ROC-кривая прогностических возможностей интегрированного учета качественных параметров контрастирования для доброкачественных узловых образований щитовидной железы

В случае совместного учета шести **качественных параметров** КУУЗИ (интенсивность усиления, контуры, однородность, размеры в сопоставлении с В-режимом, скорость вымывания, скорость поступления УКП) в группе ЗНО ЩЖ предиктор «однородность» вносит максимальный вклад в прогнозируемое явление (злокачественность), демонстрируя положительное значение модуля регрессионного коэффициента (2,193), что отражает прямую направленность влияния фактора на исход.

На рисунке 58 представлено графическое изображение ROC-кривой модели.



**Рис. 58.** ROC-кривая прогностических возможностей интегрированного учета качественных параметров контрастирования для злокачественных узловых образований щитовидной железы

На основании достаточно схожих цифровых значений площадей под кривой при ROC–анализе (0,796 и 0,764 для ДНО и ЗНО соответственно) и коэффициентов конкордации (83,95% для ДНО, 84,93% для ЗНО) заключаем, что совместный учет качественных предикторов КУУЗИ демонстрирует хорошее качество регрессионных моделей как для ДНО, так и ЗНО ЩЖ.

### 3.5.2. Логистическая регрессия количественных параметров контрастированного ультразвукового исследования щитовидной железы

Совместный учет количественных параметров КУУЗИ также позволил улучшить операционные характеристики регрессионных моделей, однако не в каждой комбинации предикторов был продемонстрирован необходимый уровень значимости ( $P < 0,05$ ).

Операционные характеристики регрессионных моделей (чувствительность, специфичность, соответствующие доверительные интервалы, AUC) представлены в таблице 29.

Таблица 29. Операционные характеристики регрессионных моделей совместного учета количественных параметров контрастирования в объединенных группах доброкачественных и злокачественных узловых новообразований щитовидной железы\*

Операционные характеристики	ДНО (N=81)		ЗНО (N=73)	
	1	2	1	2
Уровень значимости	<b>P = 0,015</b>	<b>P = 0,021</b>	P = 0,073	P = 0,078
Чувствительность	60,9	87,0	26,7	56,7
Интервал доверия 95%	48,4 – 72,4	76,7 – 93,9	16,1 – 39,7	43,2 – 69,4
Специфичность	91,7	75,0	100,0	76,9
Интервал доверия 95%	61,5 – 99,8	42,8 – 94,5	75,3 – 100,0	46,2 – 95,0
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,784	0,814	0,597	0,671

\*Примечание: 1. совместный учет количественных индексов КУУЗИ: индекс ТР1, индекс Р1, индекс DT/2, индекс DV, разница DV. 2. совместный учет количественных параметров КУУЗИ: ТР1 узел, ТР1 паренхима, Р1 узел, Р1 паренхима, DT/2 узел, DT/2 паренхима, DV узел, DV паренхима

В случае совместного учета пяти **количественных индексов** КУУЗИ (индекс ТР1, индекс Р1, индекс DT/2, индекс DV, разница DV) в группе **ДНО** предиктор «индекс DT/2» вносит максимальный вклад в прогнозируемое явление

(доброкачественность), демонстрируя самый высокий регрессионный коэффициент (-12,414) и обратную зависимость влияния фактора на исход.

В случае совместного учета восьми **количественных параметров** КУУЗИ (ТPI узел, ТPI паренхима, PI узел, PI паренхима, DT/2 узел, DT/2 паренхима, DV узел, DV паренхима) в группе **ДНО** три предиктора оказывают влияние на исход группового разделения (ТPI паренхима, DT/2 узел, DT/2 паренхима). Среди этих параметров самый высокий регрессионный коэффициент имеет предиктор «DT/2 узел» (0,190); положительные значения модуля говорят о прямой направленности явления на исход. При такой комбинации предикторов в группе ДНО удалось получить высокие значения: чувствительность – 87,0%, специфичность – 75,0%, площадь под кривой (AUC) – 0,814, что характеризует качество прогноза как очень хорошее.

Сравнивая цифровые значения площадей под кривой при ROC-анализе (0,784 – для индексов; 0,814 – для параметров) и коэффициентов конкордации (86,4% – для индексов; 90,12% – для параметров), заключаем, что совместный учет количественных предикторов КУУЗИ в группе ДНО ЩЖ демонстрирует хорошее качество регрессионных моделей, однако по причине высокого качества более предпочтительна модель на основе параметров.

В группе **ЗНО** ЩЖ совместный учет **количественных индексов** КУУЗИ (ТPI индекс, PI индекс, DT/2 индекс, DV индекс, DV разница) и совместный учет **количественных параметров** (ТPI узел, ТPI паренхима, PI узел, PI паренхима, DT/2 узел, DT/2 паренхима, DV узел, DV паренхима) демонстрируют неудовлетворительный уровень значимости ( $P=0,07$ ) и низкие показатели диагностической точности.

### **3.5.3. Логистическая регрессия сочетанного использования качественных и количественных параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы**

На следующем этапе статистической оценки анализа связей между независимыми предикторами и зависимой переменной была выполнена логистическая регрессия в отношении комбинации качественных и количественных характеристик КУУЗИ.

Операционные характеристики регрессионных моделей сочетанного подхода (чувствительность, специфичность, соответствующие доверительные интервалы, AUC) представлены в таблице 30.

Таблица 30. Операционные характеристики регрессионных моделей совместного учета количественных параметров контрастирования для доброкачественных и злокачественных узловых новообразований щитовидной железы\*

	ДЛЯ ДНО (N=81)		ДЛЯ ЗНО (N=73)	
	1	2	3	4
Уровень значимости	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0007
Чувствительность	91,3	91,3	73,3	86,7
Интервал доверия 95%	82,0 – 96,7	82,0 – 96,7	60,3 – 83,9	75,4 – 94,1
Специфичность	83,3	75,0	92,3	69,2
Интервал доверия 95%	51,6 – 97,9	42,8 – 94,5	64,0 – 99,8	38,6 – 90,9
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,932	0,874	0,835	0,783

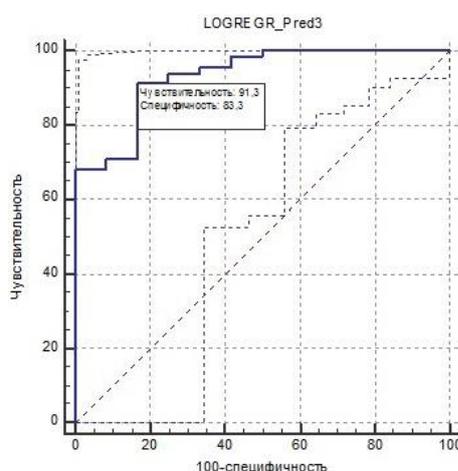
\*Примечание: 1 и 3 – совместный учет количественных параметров и качественных характеристик: ТР1 узел, ТР1 паренхима, Р1 узел, Р1 паренхима, DT/2 узел, DT/2 паренхима, DV узел, DV паренхима, интенсивность усиления, контуры, однородность, размеры в сопоставлении с В-режимом, скорость вымывания и поступления эхоконтраста.

2 и 4 – совместный учет количественных индексов и качественных характеристик: индекс ТР1, индекс Р1, индекс DT/2, индекс DV, разница DV, интенсивность усиления, контуры, однородность, размеры в сопоставлении в В-режимом, скорость вымывания и поступления УКП

В случае совместного учета в группе **ДНО ЩЖ** четырнадцати предикторов КУУЗИ – **количественных параметров и качественных характеристик** (ТР1 узел, ТР1 паренхима, Р1 узел, Р1 паренхима, DT/2 узел, DT/2 паренхима, DV узел, DV паренхима, интенсивность усиления, контуры, однородность, размеры в сопоставлении с В-режимом, скорость вымывания, скорость поступления УКП) – было установлено, что четыре предиктора оказывали влияние на исход группового разделения (ТТР паренхима, ТТР узел, контуры контрастирования, размеры в сопоставлении с В-режимом); среди этих параметров самые высокие регрессионные коэффициенты демонстрировали качественные характеристики («размеры» – - 4,980, «контуры» – 4,807); знаки указывают на разную направленность явления на

исход (доброкачественность). Данная комбинация **количественных параметров и качественных характеристик** демонстрирует самый высокий показатель качества модели, относящейся к категории сочтаных. Доля наблюдений, правильно переклассифицированных в отдельные подгруппы зависимого показателя с помощью уравнения логистической регрессии – 91,4%.

Данная сочтанная комбинация демонстрирует площадь под ROC-кривой – 0,932, что характеризует ее как модель отличного качества; графически это представлено на рисунке 59.



**Рис. 59.** ROC-кривая для модели оценки интегральной ценности совместного учета 14 количественных параметров и качественных характеристик в группах доброкачественных узловых образований щитовидной железы

В случае совместного учета в группе **ДНО** ЩЖ одиннадцати предикторов КУУЗИ – количественных индексов и качественных характеристик (ТPI индекс, PI индекс, DT/2 индекс, DV индекс, DV разница, интенсивность усиления, контуры и однородность контрастирования, размеры в сопоставлении в В-режимом, скорость вымывания, скорость поступления УКП) – было установлено, что два предиктора оказывали наибольшее влияние на исход группового разделения («ТPI индекс», «контуры контрастирования»); самый высокий регрессионный коэффициент демонстрирует ТPI индекс (-18,467); минус перед значением обозначает обратную зависимость влияния фактора на исход прогнозируемого явления.

Уменьшение количества предикторов в группе **ДНО** позволяет сохранить высокие цифры чувствительности (91,3%) и специфичности (75,0%); площадь под

ROC-кривой (AUC) – 0,874, что по экспертной шкале значений AUC оценивается как очень хорошее качество полученного прогноза.

В случае совместного учета в группе **ЗНО ЩЖ** четырнадцати предикторов КУУЗИ – **количественных параметров и качественных характеристик** (ТPI узел, ТPI паренхима, PI узел, PI паренхима, DT/2 узел, DT/2 паренхима, DV узел, DV паренхима, интенсивность усиления, контуры, однородность, размеры в сопоставлении в В-режимом, скорость вымывания, скорость поступления УКП) – было установлено, что качественный предиктор «однородность» оказывал максимальное влияние на исход группового разделения, демонстрируя регрессионный коэффициент 2,387, и прямую направленность явления на исход.

В случае совместного учета в группе **ЗНО ЩЖ** одиннадцати предикторов КУУЗИ – **количественных индексов и качественных характеристик** (ТPI индекс, PI индекс, DT/2 индекс, DV индекс, DV разница, интенсивность усиления, контуры и однородность контрастирования, размеры в сопоставлении в В-режимом, скорость вымывания, скорость поступления УКП) – тот же качественный предиктор «однородность» оказывал максимальное влияние на исход группового разделения, демонстрируя регрессионный коэффициент 2,392 и прямую направленность явления.

Сравнивая цифровые значения площадей под кривой при ROC–анализе (0,835 – для параметров и качественных характеристик; 0,783 – для индексов и качественных характеристик) и коэффициентов конкордации (80,8% – для параметров и качественных характеристик; 83,56% – для индексов и качественных характеристик), заключаем, что модель совместного учета **количественных параметров и качественных характеристик** в группе **ЗНО ЩЖ** более предпочтительна по причине более высокого качества модели.

На финальном этапе благодаря множественной логистической регрессии происходил учет четырнадцати предикторов КУУЗИ в объединенной группе злокачественной и доброкачественной очаговой патологии ЩЖ; **количественных параметров** (ТPI узел, ТPI паренхима, PI узел, PI паренхима, DT/2 узел, DT/2

паренхима, DV узел, DV паренхима) и **качественных характеристик** (интенсивность усиления, контуры, однородность, размеры в сопоставлении с В-режимом, скорость вымывания, скорость поступления УКП). При таком подходе процент правильно классифицированных случаев составил 83,77%, что демонстрирует хорошее качество модели со значением площади под кривой (AUC), равной – 0,749. Данные операционных характеристик приведены в таблице 31.

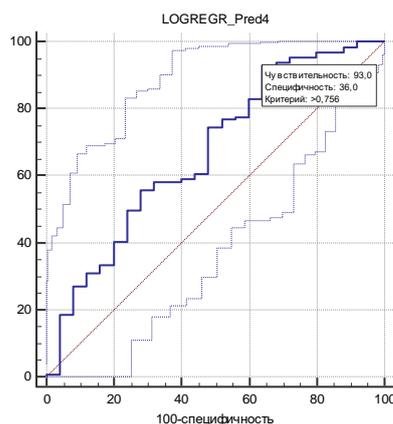
Таблица 31. **Операционные характеристики регрессионных моделей совместного учета качественных параметров контрастирования (интенсивность усиления, контуры, однородность, размеры в сопоставлении с В-режимом, скорость вымывания, скорость поступления)\***

	<b>1</b> (8 параметров + 6 характеристик)	<b>2</b> (5 индексов + 6 характеристик)
Уровень значимости	<b>P&lt;0,0001</b>	<b>P=0,0067</b>
Чувствительность	<b>76,0</b>	<b>93,0</b>
Интервал доверия 95%	67,7–83,1	87,2–96,8
Специфичность	<b>68,0</b>	<b>36,0</b>
Интервал доверия 95%	46,5–85,1	18,0–57,5
Площадь под кривой ROC (AUC)	<b>0,749</b>	<b>0,669</b>

\*Примечание: 1 – совместный учет количественных параметров и качественных характеристик: ТР1 узел, ТР1 паренхима, Р1 узел, Р1 паренхима, DT/2 узел, DT/2 паренхима, DV узел, DV паренхима, интенсивность усиления, контуры, однородность, размеры в сопоставлении с В - режимом, скорость вымывания, скорость поступления эхоконтраста.

2 – совместный учет количественных индексов и качественных характеристик: индекс ТР1, индекс Р1, индекс DT/2, индекс DV, разница DV, интенсивность усиления, контуры, однородность, размеры в сопоставлении в В-режимом, скорость вымывания, скорость поступления.

В случае совместного учета в объединенной группе очаговой патологии ЩЖ одиннадцати предикторов КУУЗИ – **количественных индексов** (индекс ТР1, индекс Р1, индекс DT/2, индекс DV, разница DV) и **качественных характеристик** (интенсивность усиления, контуры и однородность контрастирования, размеры в сопоставлении в В-режимом, скорость вымывания, скорость поступления УКП) – процент правильно классифицированных случаев имел схожее значение 84,4%, но значение площади под кривой (AUC) было значительно ниже – 0,669. Графически ROC-кривая модели представлена на рисунке 60.



**Рис.60.** ROC-кривая для модели оценки интегральной ценности совместного учета количественных индексов и качественных характеристик для всех очаговых образований щитовидной железы

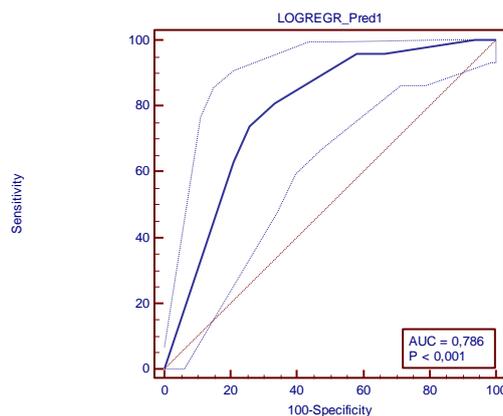
Таким образом, процедура логистической регрессии позволила определить взаимное влияние признаков и конкретный вклад каждого из них в групповое разделение; последовательно сравнив различные комбинации предикторов, мы остановились на оптимальной комбинации и доказали, что интегральная ценность отдельно учитываемых качественных параметров КУУЗИ демонстрирует низкую диагностическую эффективность и отсутствие достоверности различий среди параметров контрастирования.

### **3.6. Сравнительный анализ информативности контраст-усиленного ультразвукового исследования и стандартных ультразвуковых методик**

На основании проведенных статистических процедур (теста Манна–Уитни, процедуры анализа зависимостей) «решающим правилом» и критериями злокачественности в **В-режиме** мы определили сочетание трех признаков (солидная структура очага, сниженная эхогенность и неоднородность). При выявлении данной комбинации серошкальных характеристик в одном очаге, узел относили к группе злокачественных. Среди 154 узловых образований ЩЖ по данным В-режима признаки злокачественности были выявлены в 63 случаях. Ложно-положительные

находки: 12 случаев фолликулярных аденом, 3 случая коллоидных узлов, 2 случая узлообразования при АИТ.

ROC-анализ В-режима при таком «решающем правиле» демонстрирует следующие показатели: чувствительность – 74,0%, специфичность – 74,1%, ПЗПТ – 74,8%, ПЗОТ – 73,2%, площадь под кривой (AUC) – 0,786. Графическое представление ROC-анализа дано на рисунке 61.



**Рис. 61.** ROC-кривая для модели оценки интегральной ценности совместного учета критериев злокачественности в В-режиме

Для образований ЩЖ малых размеров, а именно менее 1 см (N=22: 5 ДНО, 17 ЗНО) применение данного «решающего правила» продемонстрировало следующие характеристики: чувствительность – 52,9%, специфичность – 60,0%, ПЗПТ – 81,8%, ПЗОТ – 87,3% (ИО-3, ЛП-2, ИП-9, ЛО-8).

Для самой многочисленной группы образований средних размеров, а именно от 1,1 до 3,9 см (N=106: 61 ДНО, 45 ЗНО), применение данного «решающего правила» продемонстрировало также неудовлетворительные характеристики: чувствительность – 57,8%, специфичность – 78,7%, ПЗПТ – 66,7%, ПЗОТ – 71,6% (ИО-48, ЛП-13, ИП-26, ЛО-19).

В группе образований крупных размеров, а именно более 4 см (N=26: 15 ДНО, 11 ЗНО), применение данного «решающего правила» показало самую низкую чувствительность – 36,4%, специфичность – 86,7%, ПЗПТ – 66,7%, ПЗОТ – 65,0% (ИО-13, ЛП-2, ИП-4, ЛО-7).

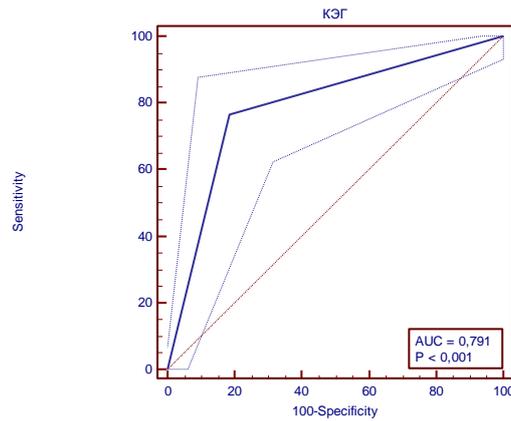
Критериями злокачественности при исследовании в **цветокодированных режимах** считалось выявление ассиметричной васкуляризации, интранодулярного или смешанного кровотока в узле (тип 3 васкуляризации для ЦДК, типы 4 и 5 для ЭДК).

Применение данных критериев для дифференциальной диагностики очаговой патологии ЩЖ оказалось малоинформативно, операционные характеристики демонстрируют низкие значения. Для методики ЦДК чувствительность составила 74,0%, специфичность – 28,4%, ПЗПТ – 51,8%, ПЗОТ – 51,2%, площадь под кривой (AUC) – 0,512. Для методики ЭДК значения были 69,9%, 40,7%, 55,1%, 56,5%, 0,553 соответственно.

Анализируя высокий процент неверно классифицируемых находок (75% ДНО ЩЖ демонстрировали смешанный тип васкуляризации), неприменимость данного «решающего правила» объясняли тем, что современные ультразвуковые сканеры демонстрируют более высокую чувствительность в выявлении мелких внутривузловых участков васкуляризации. И несмотря на то, что при ЭДК выделяется большее число картин васкуляризации, увеличивающее долю истинно-отрицательной группы (на 6,5 %, на 10 случаев), существенной диагностической информации применение цветокодированных режимов не приносит, и их можно не использовать в алгоритме обследования, сразу переходя к КЭГ.

На этапе проведения процедуры **компрессионной эластографии** в пользу злокачественной природы очага говорило выявление эластографических признаков жесткого однородного очага (равного или превышающего по размерам серошкальное изображение).

ROC-анализ методики КЭГ при таком «решающем правиле» демонстрирует чувствительность 76,7%, специфичность – 81,5%, ПЗПТ – 81,2%, ПЗОТ – 77,1%, площадь под кривой (AUC) – 0,791. Графическое представление ROC-анализа представлено на рисунке 62.



**Рис. 62.** ROC-кривая для модели оценки интегральной ценности совместного учета критериев злокачественности КЭГ

Для образований ЩЖ малых размеров, а именно менее 1 см (N=22: 5 ДНО, 17 ЗНО), применение «решающего правила» продемонстрировало следующие характеристики: чувствительность – 52,9%, специфичность – 40,0%, ПЗПТ – 75,0%, ПЗОТ – 20,0% (ИО-3, ЛП-2, ИП-9, ЛО-8).

Для группы образований средних размеров, а именно от 1,1 до 3,9 см (N=106: 61 ДНО, 45 ЗНО), применение данного решающего правила продемонстрировало хорошие характеристики диагностической эффективности: чувствительность – 86,7%, специфичность – 88,5%, ПЗПТ – 84,8%, ПЗОТ – 90,0% (ИО-54, ЛП-7, ИП-39, ЛО-6), что позволяет рекомендовать данный диагностический подход для очаговой патологии этих размеров.

В группе образований крупных размеров, а именно более 4 см (N=26: 15 ДНО, 11 ЗНО), применение данного «решающего правила» продемонстрировало следующие показатели: чувствительность – 72,7%, специфичность – 66,7%, ПЗПТ – 61,5%, ПЗОТ – 76,9% (ИО-10, ЛП-5, ИП-8, ЛО-3).

Все 15 (100%) ложноположительных случаев были представлены фолликулярными аденомами. Анализ причин ложноположительных находок позволил отметить, что большинство (53,3%) неверно классифицированных образований ЩЖ имели крупные размеры (более 40 мм), неоднородное строение (12/15, 80%) либо крупные кистозные включения (10/15, 66,7%). В двух случаях

(13,3%) в структуре образований отмечались массивные периферические кальцинаты, которые затруднили интерпретацию КЭГ.

Среди ложноотрицательных (ЛО) результатов КЭГ 15 узловых образований были представлены папиллярным раком (15/17, 88,2 %) и 2 случаями фолликулярного рака (2/17, 11,8%). Обращает на себя внимание тот факт, что среди ложноотрицательных находок высок процент микрокарцином (8/17, 47,1%), 13 образований имели размеры менее 15 мм (76,5%), также в 3 случаях КЭГ демонстрирует несостоятельность при крупных очаговых образованиях размером более 50 мм (17,6%).

На основании 5 типа эластограммы, демонстрирующего признаки однородного жесткого очага, превышающего по размеру В-режим, в 14 случаях была заподозрена злокачественная природа очага с инвазией капсулы ЩЖ, чувствительность эластографического критерия в выявлении инвазии ЗНО была невысокой (19,2%), специфичность составила 81,5%, ПЗПТ – 48,3%, ПЗОТ – 52,8%.

В случае совместного учета комплекса двух методик (серошкальный режим и КЭГ) исходили из «решающего правила»: заболевание присутствует при положительном результате всех признаков комплекса. Данный подход сочетанного применения критериев злокачественности не позволил улучшить диагностические характеристики теста из-за большого процента ложноотрицательных находок.

Для образований ЩЖ малых размеров, а именно менее 1 см (N=22: 5 ДНО, 17 ЗНО), применение данного «решающего правила» демонстрировало следующие характеристики: чувствительность – 29,4%, специфичность – 60,0%, ПЗПТ – 71,4%, ПЗОТ – 20,0% (ИО-3, ЛП-2, ИП-5, ЛО-12).

Для группы образований средних размеров, а именно от 1,1 до 3,9 см (N=106: 61 ДНО, 45 ЗНО), характеристики диагностической эффективности были следующими: чувствительность – 51,1%, специфичность – 95,1%, ПЗПТ – 88,5%, ПЗОТ – 72,5% (ИО-58, ЛП-3, ИП-23, ЛО-22), что не позволяет рекомендовать данный диагностический подход для очаговой патологии этих размеров.

В группе образований крупных размеров, а именно более 4 см (N=26: 15 ДНО, 11 ЗНО), применение данного «решающего правила» демонстрировало самые неудовлетворительные показатели чувствительности – 18,2%, специфичность – 100,0%, ПЗПТ – 100,0%, ПЗОТ – 62,5% (ИО-15, ЛП-0, ИП-2, ЛО-9).

На основании выявления эластографических признаков жесткого однородного очага, превышающего по размерам серошкальное изображение (тип 5 эластограммы по стандартизированной шкале Ueno), в 14 случаях была заподозрена злокачественная природа очага с инвазией капсулы, чувствительность изолированного использования эластографического критерия в выявлении инвазии составила 19,2%, специфичность – 81,5%, ПЗПТ – 48,3%, ПЗОТ – 52,8% (ИО-66, ЛП-15, ИП-14, ЛО-59).

Критерием злокачественности при **качественной оценке контраст-усиленного ультразвукового исследования** является обязательное сочетание двух характеристик контрастирования – неоднородной эхоструктуры и быстрой скорости вымывания УКП.

Для образований ЩЖ малых размеров, а именно менее 1 см (N=22: 5 ДНО, 17 ЗНО), применение данного «решающего правила» демонстрировало следующие характеристики: чувствительность – 52,9%, специфичность – 20,0%, ПЗПТ – 69,2%, ПЗОТ – 11,1% (ИО-1, ЛП-4, ИП-9, ЛО-8).

Для группы образований средних размеров, а именно от 1,1 до 3,9 см (N=106: 61 ДНО, 45 ЗНО), применение данного «решающего правила» демонстрировало следующие показатели: чувствительность – 60,0%, специфичность – 62,3%, ПЗПТ – 54,0%, ПЗОТ – 67,9% (ИО-38, ЛП-23, ИП-27, ЛО-18).

В группе образований крупных размеров, а именно более 4 см (N=26: 15 ДНО, 11 ЗНО), применение данного «решающего правила» демонстрировало следующие показатели: чувствительность – 72,7%, специфичность – 100,0%, ПЗПТ – 100,0%, ПЗОТ – 82,2% (ИО-10, ЛП-5, ИП-8, ЛО-3).

Таким образом, изолированное использование «решающего правила» на основе качественных характеристик контрастирования нельзя рекомендовать для

проведения дифференциальной диагностики ни в одной из групп очаговой патологии ЩЖ.

Для **количественной оценки контраст-усиленного ультразвукового исследования** использовали пороговые значения трех количественных тестов: «индекс  $DT/2 > 1,028$  – РЦЖ», «индекс  $DV \leq 0,895$  – РЦЖ», «разница  $DV \leq -0,020$  – РЦЖ». Сочетание двух и более тестов говорило за злокачественность очага.

Для образований ЩЖ малых размеров, а именно менее 1 см (N=22: 5 ДНО, 17 ЗНО), применение данного «решающего правила» позволило избежать ложноположительных находок и продемонстрировало следующие характеристики: чувствительность – 70,6%, специфичность – 100,0%, ПЗПТ – 100,0%, ПЗОТ – 50,0% (ИО-5, ЛП-0, ИП-12, ЛО-5).

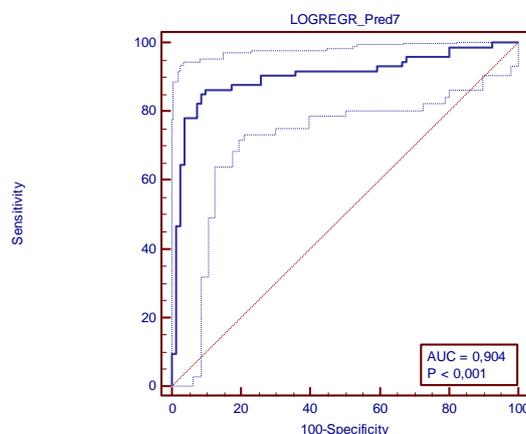
Для группы образований средних размеров, а именно от 1,1 до 3,9 см (N=106: 61 ДНО, 45 ЗНО), применение данного «решающего правила» демонстрировало такие показатели: чувствительность – 66,7 %, специфичность – 98,4%, ПЗПТ – 96,8%, ПЗОТ – 80,0% (ИО-60, ЛП-1, ИП-30, ЛО-15).

В группе образований крупных размеров, а именно более 4 см (N=26: 15 ДНО, 11 ЗНО), применение данного «решающего правила» демонстрировало хорошие показатели диагностической информативности: чувствительность – 81,8%, специфичность – 100,0%, ПЗПТ – 100,0%, ПЗОТ – 82,2% (ИО-15, ЛП-0 ИП-9, ЛО-2), что позволило, также как и в случае комбинации В-режима и КЭГ, использовать «решающее правило» на основе пороговых значений количественной оценки контрастирования для проведения дифференциальной диагностики в этой группе.

Для **комплексной оценки КУУЗИ** использовали следующее «решающее правило»: считали, что заболевание присутствовало при наличии трех и более признаков злокачественности (неоднородность контрастирования, быстрая скорость вымывания УКП, соблюдение пороговых тестов: «индекс  $DT/2 > 1,028$  – РЦЖ», «индекс  $DV \leq 0,895$  – РЦЖ», «разница  $DV \leq -0,020$  – РЦЖ»).

ROC-анализ комплексной оценки контраст-усиленного ультразвукового исследования при таком «решающем правиле» демонстрирует следующие

характеристики: чувствительность – 86,3%, специфичность – 90,1%, ПЗПТ – 90,1%, ПЗОТ – 86,3%, площадь под кривой (AUC) – 0,904; графическое представление ROC-анализа представлено на рисунке 63.



**Рис. 63.** ROC-кривая для модели оценки интегральной ценности совместного учета критериев злокачественности качественной и количественной оценки контрастирования

В группе образований малых размеров, а именно менее 1 см (N=22: 5 ДНО, 17 ЗНО), данная совместная оценка демонстрировала схожие показатели диагностической информативности с изолированной качественной оценкой: чувствительность – 70,6%, специфичность – 100,0%, ПЗПТ – 100,0%, ПЗОТ – 50,0% (ИО-5, ЛП-0, ИП-12, ЛО-5).

Для группы образований средних размеров, а именно от 1,1 до 3,9 см (N=106: 61 ДНО, 45 ЗНО), применение данного сочетанного «решающего правила» демонстрировало улучшенные характеристики в отличие от изолированного применения качественной и количественной оценки контрастирования: чувствительность – 75,6%, специфичность – 98,4%, ПЗПТ – 97,1%, ПЗОТ – 84,5% (ИО-60, ЛП-1, ИП-34, ЛО-11).

В группе образований крупных размеров, а именно более 4 см (N=26: 15 ДНО, 11 ЗНО), применение данного «решающего правила» демонстрировало схожие с качественной оценкой контрастирования показатели: чувствительность – 72,7%, специфичность – 100,0%, ПЗПТ – 100,0%, ПЗОТ – 83,3% (ИО-15, ЛП-0, ИП-10, ЛО-1).

При использовании «решающего правила» на основе комплекса признаков злокачественности в **В-режиме, КЭГ, качественной оценки КУУЗИ и количественной оценки КУУЗИ**, считалось, что заболевание присутствует при наличии восьми и более признаков злокачественности, к которым относятся солидная структура, сниженная эхогенность и неоднородности очага в серошкальном изображении; эластографические признаки жесткого однородного очага (равного или превышающего по размерам серошкальное изображение) для КЭГ; сочетание неоднородности контрастирования и быстрой скорости вымывания УКП при качественной оценке контрастирования; превышение двух из трех пороговых значений количественной оценки контрастирования («индекс  $DT/2 > 1,028$  – РЦЖ», «индекс  $DV \leq 0,895$  – РЦЖ», «разница  $DV \leq -0,020$  – РЦЖ»).

В группе образований малых размеров, а именно менее 1 см (N=22: 5 ДНО, 17 ЗНО), данная совместная оценка демонстрировала неудовлетворительные показатели диагностической информативности: чувствительность – 52,9%, специфичность – 40,0%, ПЗПТ – 75,0%, ПЗОТ – 20,0% (ИО-2, ЛП-3, ИП-9, ЛО-8).

Однако для группы образований средних размеров, а именно от 1,1 до 3,9 см (N=106: 61 ДНО, 45 ЗНО), применение данного сочетанного «решающего правила» демонстрировало самые высокие показатели диагностической информативности по сравнению с другими комбинациями мультипараметрического подхода: чувствительность – 93,3%, специфичность – 95,1%, ПЗПТ – 93,3%, ПЗОТ – 95,1% (ИО-58, ЛП-3, ИП-42, ЛО-3), что определенно может использоваться в создании алгоритма дифференциальной диагностики очаговой патологии ЩЖ для данных размеров.

В группе образований крупных размеров, а именно более 4 см (N=26: 15 ДНО, 11 ЗНО), применение данного «решающего правила» демонстрировало следующие показатели: чувствительность – 72,7%, специфичность – 81,3%, ПЗПТ – 72,2%, ПЗОТ – 81,3% (ИО-12, ЛП-3, ИП-8, ЛО-3).

Таким образом, на основании проведенной оценки диагностической эффективности разных модальностей ультразвуковой исследования был предложен

**алгоритм** проведения дифференциальной диагностики очаговой патологии ЩЖ, учитывающий размеры образования.

Для образований ЩЖ малых размеров (менее 1 см), которые демонстрируют сомнительную картину злокачественности в В-режиме, расположены в проекции капсулы органа и имеют нечеткие контуры с окружающими тканями, рекомендуется провести процедуру количественной оценки выведения УКП, ориентируясь на пороговые значения.

Для группы образований ЩЖ средних размеров (от 1,1 до 3,9 см) наиболее диагностически информативно проведение изолированной КЭГ или сочетанное применение «решающих правил» модальностей В-режима, КЭГ, качественной оценки КУУЗИ и количественной оценки КУУЗИ.

Для образований ЩЖ крупных размеров (более 4 см) в случае принятия решения дифференциальной диагностики рекомендуется провести процедуру контрастирования и количественной оценки выведения УКП, ориентируясь на пороговые значения («индекс  $DT/2 > 1,028$  – РЦЖ», «индекс  $DV \leq 0,895$  – РЦЖ», «разница  $DV \leq -0,020$  – РЦЖ»).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнен анализ сопоставления данных 154 ультразвуковых заключений, включавших качественную и количественную оценку контрастирования узловой патологии ЩЖ, с результатами цитологического и гистологического исследований.

Была поставлена и решена задача сравнить качественные и количественные результаты КУУЗИ в группах ДНО и ЗНО ЩЖ с целью выявления информативных дифференциально-диагностических параметров. Было определено, что среди параметров контрастирования в группах ДНО и ЗНО ЩЖ существуют различия по следующим показателям: однородность контрастирования, скорость вымывания УКП, PI узел, PI паренхима, DT/2 узел, индекс DT/2, DV узел, индекс DV, разница DV ( $P \leq 0,05$ ).

Установлено, что бóльшая вариативность сосудистого рисунка разных подгрупп очаговой патологии ЩЖ является особенностью процедуры эхоконтрастирования и обусловлена различиями морфологического строения и особенностями неангиогенеза; по этой причине изолированная оценка по какому-то определенному качественному или количественному показателю КУУЗИ вызывает сложности дифференциальной диагностики и требует всестороннего анализа полученных результатов. Говоря про особенности КУУЗИ, среди специфических качественных параметров контрастирования только в случае АИТ с узлообразованием были выявлены статистически значимые различия с другими нозологическими подгруппами (однородное контрастирование, сопоставимая с неизменной паренхимой скорость поступления УКП).

Для наиболее информативных количественных параметров контрастирования были предложены пороговые значения: «индекс DT/2 > 1,028 – РЩЖ», «индекс DV ≤ 0,895 – РЩЖ», «разница DV ≤ -0,020 дБ/с – РЩЖ», которые совместно с качественными характеристиками (неоднородность, быстрая скорость вымывания УКП) вошли в «решающее правило» комплексной оценки контрастирования. Полученные решения позволяют врачу ультразвуковой диагностики с большей

вероятностью предположить злокачественную природу очага ЩЖ, а усовершенствованная диагностическая модель, учитывающая размеры образований ЩЖ, позволила провести дополнительную оценку диагностической эффективности разных модальностей ультразвукового исследования, в том числе контрастирования.

Результаты работы реализованы в Центре лучевой диагностики НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД» (Ярославль) (Акт внедрения №1124), ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва) (Акт внедрения №02-1/36) и на кафедре ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва), что подтверждается актами о внедрениях.

Таким образом, на основании результатов поставленных и решенных диссертационной работой задач, целесообразно стандартизировать методику КУУЗИ и ввести ее в протокол диагностического инструментального обследования у пациентов с узловой патологией ЩЖ для выбора тактики дальнейшего обследования и лечения, особенно в случаях сложной дифференциальной диагностики.

Обзор литературы по теме использования микропузырьковых структур выявил большие перспективы дальнейшей разработки метода. Отечественные и зарубежные исследователи видят потенциал в использовании возможностей УКП для тераностики (выполнение бимодальных терапевтических и диагностических задач) и таргетной терапии (использование ТИС-анализа как критерия ответа на лечение и подавление ангиогенеза в онкологической практике) [179, 212].

## **ВЫВОДЫ**

1. Установлено, что при контраст-усиленном ультразвуковом исследовании щитовидной железы статистически значимые различия между доброкачественными и злокачественными группами новообразований выявляются по следующим параметрам: однородность контрастирования, скорость вымывания эхоконтраста, пик интенсивности в узле (PI узел), пик интенсивности в паренхиме (PI паренхима), время полувыведения в узле (DT/2 узел), индекс времени полувыведения (индекс DT/2), скорость снижения контрастирования за 30 с. после пика интенсивности в узле (DV узел), индекс скорости снижения контрастирования за 30 с. после пика интенсивности (индекс DV), разница скорости снижения контрастирования за 30 с. после пика интенсивности (разница DV) ( $P \leq 0,05$ ). Наиболее информативными показателями в диагностике рака щитовидной железы являются количественные параметры: индекс времени полувыведения (индекс DT/2), индекс и разница скорости снижения контрастирования за 30 с. после пика интенсивности (индекс DV, разница DV).

2. Определено, что качественная оценка контрастирования для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы демонстрирует: чувствительность – 74,0%, специфичность – 92,6%, предсказательное значение положительного теста – 91,2%, предсказательное значение отрицательного теста – 77,4%, значение площади под кривой – 0,876. Количественная оценка контрастирования имеет значения: чувствительность – 86,3%, специфичность – 88,9%, предсказательное значение положительного теста – 89,0%, предсказательное значение отрицательного теста – 86,2%, значение площади под кривой – 0,895. Наиболее эффективным является совместный учет качественной и количественной оценки, который позволяет получить самые высокие показатели: чувствительность – 86,3%, специфичность – 90,1%, предсказательное значение положительного теста – 90,1%, предсказательное значение отрицательного теста – 86,3%, значение площадь под кривой – 0,904.

3. Установлено, что проведение ROC-анализа и сравнение значений площади под кривой для разных режимов демонстрирует низкую информативность

для цветокодированных режимов (В-режим – 0,786, цветовое доплеровское картирование – 0,512, энергетическое доплеровское картирование – 0,553, компрессионная эластография – 0,791, качественная оценка контрастирования – 0,876, количественная оценка контрастирования – 0,895, комплексная оценка контрастирования – 0,904), что позволяет исключить их из диагностического алгоритма.

4. Оценка диагностической информативности контраст-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы для дифференцировки доброкачественных и злокачественных новообразований в зависимости от их размеров определяет, что:

а) для образований менее 1 см качественная оценка контрастирования дает чувствительность – 52,9%, специфичность – 20,0%, предсказательное значение положительного теста – 69,2%, предсказательное значение отрицательного теста – 11,1%; количественная оценка: чувствительность – 70,6%, специфичность – 100,0%, предсказательное значение положительного теста – 100,0%, предсказательное значение отрицательного теста – 50,0%. Комбинация качественной и количественной оценок демонстрирует равные с количественной оценкой цифровые значения.

б) для образований щитовидной железы от 1,1 до 3,9 см качественная оценка контрастирования показывает: чувствительность – 60,0%, специфичность – 62,3%, предсказательное значение положительного теста – 54,0%, предсказательное значение отрицательного теста – 67,9%; количественная оценка: чувствительность – 66,7%, специфичность – 98,4%, предсказательное значение положительного теста – 96,8%, предсказательное значение отрицательного теста – 80,0%. Комбинация качественной и количественной оценок определяет следующие показатели: чувствительность – 75,6%, специфичность – 98,4%, предсказательное значение положительного теста – 97,1%, предсказательное значение отрицательного теста – 84,5%.

в) для образований более 4 см качественная оценка контрастирования демонстрирует: чувствительность – 72,7%, специфичность – 100,0%, предсказательное значение положительного теста – 100,0%, предсказательное значение отрицательного теста – 82,2%; количественная оценка: чувствительность – 81,8%, специфичность – 100,0%, предсказательное значение положительного теста – 100,0%, предсказательное значение отрицательного теста – 82,2%. Комбинация качественной и количественной оценок не имеет диагностического потенциала, оставляя цифры схожие с качественной оценкой.

5. Доказано, что введение в мультимодальную ультразвуковую комбинацию обследования очаговой патологии щитовидной железы (В-режим, компрессионная эластография, комплексная оценка контрастирования) контраст-усиленного ультразвукового исследования, способствует улучшению диагностической эффективности, демонстрируя значения чувствительности – 91,8%, специфичности – 91,4%, предсказательного значения положительного теста – 91,7%, предсказательного значения отрицательного теста – 91,4%, значения площади под кривой – 0,971.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения методики эхоконтрастирования ЩЖ целесообразно использовать режим «Contrast» с низким MI (0,06-0,08). Выбор зоны интереса должен осуществляться с учетом визуализации в В-режиме. Выполнение методики предусматривает условия чистой перевязочной при соблюдении требований асептики для малоинвазивных манипуляций и привлечение среднего медицинского персонала. Болюсное введение готовой суспензии с УКП осуществляется внутривенно в свободный конец периферического катетера с последующим введением NaCl (5 мл) через дополнительный порт. Оптимальная доза УКП для контрастирования ЩЖ – 2,4 мл. Во время процедуры контрастирования необходимо обеспечить нахождение врача и медицинской сестры по разные стороны от пациента во избежание неудобств, связанных с введением УКП, важно избегать компрессии датчика на область шеи, для корректировки смещения области интереса при дыхательных движениях проводить ТИС-анализ с использованием присета «Захват кинопетли».

2. Для повышения точности исследования на этапе постобработки для снижения субъективизма проводить оценку параметров одновременно двумя опытными диагностами. Достоверная дифференциальная диагностика узловых патологий ЩЖ обеспечивается проведением, как качественной, так и количественной оценки контрастирования (ТИС-анализ). При оценке количественных параметров контрастирования ориентироваться на пороговые значения: «индекс  $DT/2 > 1,028$  – РЩЖ», «индекс  $DV \leq 0,895$  – РЩЖ», «разница  $DV \leq -0,020$  дБ/с – РЩЖ», которые совместно с качественными характеристиками (неоднородность, быстрая скорость вымывания УКП) с большей вероятностью говорят о злокачественной природе очага ЩЖ.

3. Для оптимального сочетания методик мультипараметрического ультразвукового исследования, включающего контрастирование, целесообразно придерживаться алгоритма исследования очаговой патологии ЩЖ, в зависимости от размера очага.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

**АИТ** – аутоиммунный тиреоидит

**В-режим** – сканирование с получением изображений в оттенках серой шкалы

**ДНО ЩЖ** – доброкачественное новообразование щитовидной железы

**ЗНО ЩЖ** – злокачественное новообразование щитовидной железы

**ИО** – истинно-отрицательные результаты

**ИП** – истинно-положительные результаты

**КУУЗИ** – контраст-усиленное ультразвуковое исследование

**КЭГ (SE)** – компрессионная ультразвуковая эластография

**ЛО** – ложно-отрицательные результаты

**ЛП** – ложно-положительные результаты

**ЛУ** – лимфатические узлы

**ПЗОТ (-PV)** – предсказательное значение отрицательного теста

**ПЗПТ (+PV)** – предсказательное значение положительного теста

**РЩЖ** – рак щитовидной железы

**РФП** – радиофармпрепарат

**УЗИ** – ультразвуковое исследование

**Т** – точность

**ТАПБ** – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

**УКП** – ультразвуковой контрастный препарат

**ЦДК** – цветное доплеровское картирование

**ЩЖ** – щитовидная железа

**ЭДК** – энергетическое доплеровское картирование

**ARFI** (Acoustic Radiation Force Impulse) – эластографическая технология сдвиговой волны

**AUC** (Area Under the Curve) – площадь под кривой «время–интенсивность»

**ROC-анализ** (Receiver Operator Characteristic) – графическое изображение кривой, которая используется для представления результатов бинарной классификации.

**SR** (Strain Ratio) – коэффициент деформации, полуколичественная характеристика компрессионной ультразвуковой эластографии

**SWE** (shear wave elastography) – эластография сдвиговой волны

**ТИС-анализ** – анализ перфузии, кривой зависимости интенсивности от времени

**TI-RADS** – Thyroid Imaging Reporting and Data System

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрамова Н.А. Эндокринология. Национальное руководство [Электронный ресурс] / Н.А. Абрамова, А.А. Александров, Е.Н. Андреева / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с. (Серия «Национальные руководства»). Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970424711.html>
2. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of endocrine organs / Edited by R. DeLellis, R. Lloud, P.U. Heitz, C. Eng. IARC Press: Lyon, 2004. P. 49–135.
3. La Vecchia C. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview / C. La Vecchia, M. Malvezzi, C. Bosetti [et al.] // International Journal of Cancer. 2014. Vol. 136 (9). P. 2187–2195.
4. Moon W-J. Ultrasonography and the ultrasound based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations / W-J. Moon, J.H. Baek, S.L. Jung [et al.] // Korean Journal of Radiology. 2011. No12 (1). P. 1–14.
5. Тимофеева Л.А. Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы: мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.13 / Тимофеева Любовь Анатольевна; Казан. гос. мед. акад.– филиал Рос. мед. акад. непрерывного проф. образования. М., 2017. 48 с.
6. Haugen B.R. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / B.R. Haugen, E.K. Alexander, K.C. Bible [et al.] // Thyroid. 2016. No 26. P. 1–133.
7. Roman B.R. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective / B.R. Roman, L.G. Morris, L. Davies [et al.] // Current opinion in endocrinology & diabetes and obesity. 2017. No 24 (5). P. 332–336.
8. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Дифференцированный рак щитовидной железы». 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/329>, свободный. Загл. с экрана. Дата обращения: 21.01.2021.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
10. Зубарев А.В. Применение эхоконтрастных препаратов в клинике и перспективы синхронизации УЗИ, КТ- и МРТ-изображений (собственный опыт и обзор литературы) /

- A.B. Зубарев, А.А. Федорова, В.В. Чернышев [и др.] // Медицинская визуализация. 2015. № 1. С. 94–114.
11. Lin J.S. Screening for thyroid cancer / J.S. Lin, E.J. Bowles, S.B. Williams [et al.] // JAMA. 2017. No 317 (18). P. 1888–1903.
  12. Appis A.W. Update on the safety and efficacy of commercial ultrasound contrast agents in cardiac applications / A.W. Appis, M.J. Tracy, S.B. Feinstein [et al.] // Echo. Res. Pract. 2015. V. 2 (2). P. 55–62.
  13. Calliada F. Topical role and future perspective of sonographic contrast agents in the differential diagnosis of solid thyroid lesions / F. Calliada, D. Pallavicini, M. Passamonti [et al.] // Rays. 2000. V. 25 (2). P. 191–197.
  14. Spiezia S. Analysis of color Doppler signal intensity variation after Levovist injection: a new approach to the diagnosis of thyroid nodules / S. Spiezia, R. Farina, G. Cerbone [et al.] // J. Ultrasound Med. 2001. V. 20 (3). P. 223–231.
  15. Argalia G. Ultrasonographic contrast agent: evaluation of time-intensity curves in the characterisation of solitary thyroid nodules / G. Argalia, S. De Bernardis, D. Mariani [et al.] // Radiol. Med. 2002. V. 103 (4). P. 407–413.
  16. Appetecchia M. Second generation ultrasonographic contrast agents in the diagnosis of neoplastic thyroid nodules / M. Appetecchia, D. Bacaro, R. Brigida [et al.] // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2006. V. 25 (3). P. 325–330.
  17. Claudon M. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2012 / M. Claudon, C.F. Dietrich, B.I. Choi [et al.] // Ultrasound in Medicine & Biology. 2013. V. 39 (2). P. 187–210.
  18. Ma X. Contrast-enhanced sonography for the identification of benign and malignant thyroid nodules: Systematic review and meta-analysis / X. Ma, B. Zhang, W. Ling [et al.] // J. Clin. Ultrasound. 2015. V. 44 (4). P. 199–209.
  19. Liu Q. The diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules / Q. Liu, J. Cheng, J. Li. [et al.] // Medicine. 2018. V. 97 (49). E. 13325.
  20. Zhang J. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of thyroid nodules: An updated meta-analysis with comprehensive heterogeneity analysis / J. Zhang, X. Zhang, Y. Meng [et al.] // Medicine. 2020. V. 15 (4). E 0231775.
  21. Li X. Qualitative analysis of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of small, TR3–5 benign and malignant thyroid nodules measuring  $\leq 1$  cm / X. Li, F. Gao, F. Li [et al.] // The British Journal of Radiology. 2020. No 93. P. 1–8.

22. Luo W. Differential diagnosis of thyroid nodules through a combination of multiple ultrasonography techniques: A decision-tree model / W. Luo, Y. Zhang, J. Yuan [et al.] // *Exp. Ther. Med.* 2020. V. 19 (6). P. 3675–3683.
23. Hoang J.K. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee / J.K. Hoang, J.E. Langer, W.D. Middleton [et al.] // *Journal of the American College of Radiology.* 2015. V. 12 (2). P. 143–150.
24. Nemeč U. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound after intravenous administration of a microbubble contrast agent for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: assessment of diagnostic accuracy / U. Nemeč, S.F. Nemeč, C. Novotny [et al.] // *Eur. Radiol.* 2012. No 22 (6). P. 1357–1365.
25. Zhou Q. Correlation of contrast-enhanced ultrasonographic features with microvessel density in papillary thyroid carcinomas / Q. Zhou, J. Jiang, X. Shang [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. No 15 (17). P. 7449–7452.
26. Yuan Z. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solitary thyroid nodules / Z. Yuan, J. Quan, Z. Yunxiao [et al.] // *J. Cancer Res.* 2015. No 11. P. 41–45.
27. Yuan Z. Association between real-time contrast-enhanced ultrasound characteristics and thyroid carcinoma size / Z. Yuan, J. Quan, Z. Yunxiao [et al.] // *Mol. Clin. Oncol.* 2015. V. 3 (4). P. 743–746.
28. Ветшева Н.Н. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением: терминология, технические и методологические аспекты / Н.Н. Ветшева, Е.П. Фисенко, Ю.А. Степанова [и др.] // *Медицинская визуализация.* 2016. № 4. С. 132–140.
29. Deng J. Comparison of diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound, acoustic radiation force impulse imaging, and their combined use in differentiating focal solid thyroid nodules / J. Deng, P. Zhou, S.M. Tian [et al.] // *PLoS One.* 2014. V. 9 (3). E 90674.
30. Zhao R-N. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound of thyroid nodules coexisting with Hashimoto's thyroiditis / R-N. Zhao, B. Zhang, Davies [et al.] // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2015. No 53 (2). P. 66–70.
31. Wu Q. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in solid thyroid nodules with and without enhancement / Q. Wu, Y. Wang, Y. Li [et al.] // *Endocrine.* 2015. No 37 (1). P. 480–488.
32. Ракитина Д.А. Значимость метода ультразвукового исследования щитовидной железы с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых узловых образований / Д.А. Ракитина, А.М. Беляев, З.А. Раджабова [и др.] // *Опухоли головы и шеи.* 2017. No 7. С. 12–15.

33. Мартынова Е. Использование УЗИ, эластографии, контрастно-усиленного УЗИ для оценки риска злокачественности узловых образований щитовидной железы с неопределенной цитологией // Актуальная эндокринология. 2015. № 1. С. 4–8.
34. Бубнов А.Н. Комментарии к проекту Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых / А.Н. Бубнов, Р.А. Черников, И.В. Слепцов [и др.] // Эндокринная хирургия. 2016. № 1. С. 23–27.
35. Сенча А.Н. Ультразвуковая диагностика. Поверхностно расположенные органы. М.: Видар-М, 2015. С. 150–166.
36. Durante C. The diagnosis and management of thyroid nodules / C. Durante, G. Grani, L. Lamartina [et al.] // JAMA. 2018. V. 319 (9). P. 914.
37. Na D.G. Core needle biopsy of the thyroid: 2016 Consensus statement and recommendations from Korean Society of thyroid radiology / D.G. Na, J.H. Baek, S.L. Jung [et al.] // Korean J. Radiol. 2018. V. 18 (1). P. 217–237.
38. Cibas E.S. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology / E.S. Cibas, S.Z. Ali // Thyroid. 2017. V. 27 (11). P. 1341–1346.
39. Бельцевич Д.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год / Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, П.О. Румянцев [и др.] // Эндокринная хирургия. 2017. № 1. С. 6–27.
40. Спринджук М.В. Ангиогенез в щитовидной железе и злокачественная патология органа (обзор современной литературы) / М.В. Спринджук, М.В. Фридман, В.А. Ковалев [и др.] // Поволжский онкологический вестник. 2010. № 3. С. 67–72.
41. Ванушко В.Э. Узловой зоб / В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев // Эндокринная хирургия. 2012. № 4. С. 11–16.
42. Воробьев И.Н., Киршина О.В., Васьков В.М., Гинзбург Г.А. Вероятность выявления рака в непальпируемых узловых образованиях щитовидной железы // Рак щитовидной железы и эндемический зоб: Материалы межрегиональной конф. с междунар. участием. Екатеринбург, 2007. С. 166–167.
43. Гоч Е.М. «Скрытый» рак щитовидной железы / Е.М. Гоч, А.С. Толстокорова // Современные аспекты хирургической эндокринологии. 1997. С. 89–90.
44. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Медулярный рак щитовидной железы». 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/332>, свободный. Загл. с экрана. Дата обращения: 21.01.2021.

45. Румянцев П.О. Сцинтиграфия в диагностике диффузной и узловой патологии щитовидной железы / М.В. Дегтярев, Д.С. Дзейтова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019. № 15. С. 138–147.
46. Giovanella L. EANM practice guideline / SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy / L. Giovanella, A.M. Avram, I. Iakovou [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019. V. 46 (12). P. 2514–2525.
47. Румянцев П.О., Фомин Д.К. Радионуклидные методы исследования в эндокринологии / П.О. Румянцев, Д.К. Фомин // Абдулхабирова Ф.М., Андреева Е.Н., Артемова А.М. и др. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 172–177.
48. Mitchell A.L. Management of thyroid cancer: United Kingdom national multidisciplinary guidelines / A.L. Mitchell, A. Gandhi, D. Scott-Coombes [et al.] // The Journal of Laryngology & Otology. 2016. V. 130 (S2). P. 150–160.
49. Боберь Е.Е. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы) / Е.Е. Боберь, И.Г. Фролова, Е.Л. Чойнзонов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 5. С. 59–64.
50. Paschou S.A. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up / S.A. Paschou, A. Vryonidou, D.G. Goulis [et al.] // Maturitas. 2017. V. 96. P. 1–9.
51. Фомин Д.К. Возможности двухиндикаторной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний щитовидной железы / Д.К. Фомин, О.Б. Тарарухин // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2010. № 55 (2). С. 3942.
52. Тимофеева Л.А. Применение радионуклидной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике опухолевых образований щитовидной железы / Л.А. Тимофеева, Т.Н. Алешина, А.В. Быкова [и др.] // Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 538–541.
53. Ma C. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis / J. Xie, Y. Lou, Y. Gao [et al.] // Eur. J. Endocrinol. 2010. No 163. P. 177–183.
54. Larg M.I. 18F-FDG PET/CT in differentiated thyroid carcinoma / M.I. Larg, E. Barbus, K. Gabora [et al.] // Acta. Endo. (Buc). 2019. V. 15 (2). P. 203–208.
55. Jeong H.S. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT / H.S. Jeong, C.H. Baek, Y.I. Son [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2006. V. 65 (3). P. 402–407.

56. Yeh M.W. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery / M.W. Yeh, A.J. Bauer, V.A. Bernet [et al.] // *Thyroid*. 2015. V. 25(1). P. 3–14.
57. Shetty S.K. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology / S.K. Shetty, M.M. Maher, P.F. Hahn [et al.] // *AJR*. 2006. V. 187 (5). P.1349–1356.
58. Cho S.J. Diagnostic performance of CT in detection of metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis / S.J. Cho, C.H. Suh, J.H. Baek [et al.] // *European Radiology*. 2019. V. 29 (9). P.4635–4637.
59. Боберъ Е.Е. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в диагностике узловых образований щитовидной железы / Е.Е. Боберъ, И.Г. Фролова, Е.Л. Чойнзонов [и др.] // *Сибирский онкологический журнал*. 2013. № 3 (57). С. 14–19.
60. Ilica A.T. Initial experience of 3 tesla apparent diffusion coefficient values in differentiating benign and malignant thyroid nodules / A.T. Ilica, H. Artaş, A. Ayan [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2013. V. 37 (5). P. 1077–1082.
61. Wu L. On the utility of quantitative diffusion-weighted MR imaging as a tool in differentiation between malignant and benign thyroid nodules / L. Wu, X. Chen, Y. Li [et al.] // *Acad. Radiol*. 2014. No 21. P. 355–363.
62. Lu Y. Using diffusion-weighted MRI to predict aggressive histological features in papillary thyroid carcinoma: a novel tool for pre-operative risk stratification in thyroid cancer / Y. Lu, A.L. Moreira, V. Hatzoglou [et al.] // *Thyroid*. 2015. No 25. P. 672–680.
63. Shi R. T2\* mapping at 3.0T MRI for differentiation of papillary thyroid carcinoma from benign thyroid nodules / R. Shi, Q. Yao, L. Wu [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015. V. 43 (4). P. 956–961.
64. Фролова И.Г. Диагностика рака щитовидной железы с применением высокопольной магнитно-резонансной томографии / И.Г. Фролова, Е.Л. Чойнзонов, Е.Е. Боберъ [и др.] // *Сибирский онкологический журнал*. 2013. V. 4 (58). С. 31–35.
65. Ní Mhuirheartaigh J.M. Correlation between the size of incidental thyroid nodules detected on CT, MRI or PET-CT and subsequent ultrasound / J.M. Ní Mhuirheartaigh, B. Siewert, M.R. Sun [et al.] // *Clinical Imaging*. 2016. V. 40 (6). P. 1162–1166.
66. Zhao H. Diagnostic performance of thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) alone and in combination with contrast-enhanced ultrasonography for the characterization of thyroid nodules / H. Zhao, X. Liu, B. Lei [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2019. V. 72 (1). P. 95–106.

67. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. М.: Видар-М, 2011. 712 с.
68. Frates M.C. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement / M.C. Frates, C.B. Benson, J.W. Charboneau [et al.] // *Radiology*. 2005. V. 237 (3). P. 794–800.
69. Заболотская Н.В., Кондратова Г.М. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / Н.В. Заболотская, Г.М. Кондратова // *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике* / Под ред. В. В. Митькова. М.: Видар-М, 2006. С. 607–637.
70. Бельцевич Д.Г. Современные аспекты диагностики узлового зоба / Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко // *Эндокринная хирургия*. 2014. № 3. С.5–13.
71. Rago T. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules / T. Rago, F. Santini, M. Scutari [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. V. 92 (8). P. 2917–2922.
72. Asteria C. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules / C. Asteria, A. Giovanardi, A. Pizzocaro [et al.] // *Thyroid*. 2008. No 18. P. 523–31.
73. Friedrich-Rust M. Real-time elastography and contrast-enhanced ultrasound for the assessment of thyroid nodules / M. Friedrich-Rust, A. Sperber, K. Holzer [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2010. V. 118 (9). P. 602–609.
74. Hong Y. Real-time Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules / Y. Hong, X. Liu, Z. Li [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2009. V. 28 (7). P. 861–867.
75. Gul K. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings / K. Gul, R. Ersoy, A. Dirikoc [et al.] // *Endocrine*. 2009. V. 36 (9). P. 464–472.
76. Sipos J.A. Advances in Ultrasound for the Diagnosis and Management of Thyroid Cancer // *Thyroid*. 2009. V. 19 (12). P.1363–1372.
77. Sebag F. Shear-wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules / F. Sebag, J. Vaillant-Lombard, J. Berbis [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010. V. 95 (12). P. 5281–5288.
78. Trimboli P. Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by Real-Time elastography: a prospective multicenter study / P. Trimboli, R. Guglielmi, S. Monti [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. V. 97 (12). P. 4524–4530.

79. Razavi S.A. Comparative effectiveness of elastographic and B-mode ultrasound criteria for diagnostic discrimination of thyroid nodules: a meta-analysis / S.A. Razavi, T.A. Hadduck, G. Sadigh [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. 2013. V. 200 (6). P. 1317–1326.
80. Ma J-J. Diagnostic performances of various gray-scale, color Doppler, and contrast-enhanced ultrasonography findings in predicting malignant thyroid nodules / J-J. Ma, H. Ding, B-H. Xu [et al.] // *Thyroid*. 2014. V. 24 (2). P.355–363.
81. Friedrich-Rust M. Evaluation of strain elastography for differentiation of thyroid nodules: results of a prospective DEGUM multicenter study / M. Friedrich-Rust, C. Vorlaender, C.F. Dietrich [et al.] // *Ultraschall. Med*. 2016. V. 37 (3). P. 262–270.
82. Ballal S. Comparison of conventional ultrasound, doppler, elastography and contrast enhanced ultrasonography parameters with histopathology findings in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules / S. Ballal, M.P. Yadav, A.K. Gupta [et al.] // *Thyroid Disorders Ther*. 2017. V. 6 (2). P. 2–9.
83. Ma H.J. Preoperative prediction of papillary thyroid microcarcinoma via multiparameter ultrasound / H.J. Ma, J.C. Yang, Z.P. Leng [et al.] // *Acta. Radiol*. 2017. V. 58 (11). P. 1303–11.
84. Иванишина Т.В. Диагностические возможности эластографии сдвиговой волной при заболеваниях щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Иванишина Татьяна Викторовна; Рос. мед. акад. непрерывного проф. образования. М., 2017. 24 с.
85. Zhao R-N. Ultrasonographic multimodality diagnostic model of thyroid nodules / R-N. Zhao, B. Zhang, Y-H. Jiang [et al.] // *Ultrasonic Imaging*. 2019. V. 41 (2). P. 63–77.
86. Kyriakidou G. Comparison of strain elastography, point shear wave elastography using acoustic radiation force impulse imaging and 2D-shear wave elastography for the differentiation of thyroid nodules / G. Kyriakidou, M. Friedrich-Rust, D. Bon [et al.] // *PLOS ONE*. 2018. V. 13 (9). P. e0204095.
87. Remonti L.R. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies / L.R. Remonti, C.K. Kramer, C.B. Leitão [et al.] // *Thyroid*. 2015. V. 25 (5). P. 538–550.
88. Brito J.P. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis / J.P. Brito, M.R. Gionfriddo, A. Al Nofal [et al.] // *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2015. V. 99 (4). P. 1253–1263.
89. Ragazzoni F. High diagnostic accuracy and interobserver reliability of real-time elastography in the evaluation of thyroid nodules / F. Ragazzoni, M. Deandrea, A. Mormile [et al.] // *Ultrasound Med. Biol*. 2012. V. 38 (7). P. 1154–1162.

90. Moon H.J. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules / H.J. Moon, J.M. Sung, E-K. Kim [et al.] // *Radiology*. 2012. V. 262 (3). P. 1002–1013.
91. Unluturk U. Ultrasound elastography is not superior to grayscale ultrasound in predicting malignancy in thyroid nodules / U. Unluturk, M.F. Erdogan, O. Demir [et al.] // *Thyroid*. 2012. V. 22 (10). P. 1031–1038.
92. Russ G. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography / G. Russ, B. Royer, C. Bigorgne [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. 2013. V. 168 (5). P. 649–655.
93. Li F. Comparative study of thyroid puncture biopsy guided by contrast-enhanced ultrasonography and conventional ultrasound / F. Li, H. Luo [et al.] // *Exp. Ther. Med*. 2013. V. 5 (5). P. 1381–1384.
94. Cantisani V. Prospective comparative evaluation of quantitative-elastosonography (Q-elastography) and contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of thyroid nodules: preliminary experience / V. Cantisani, F. Consorti, A. Guerrisi [et al.] // *Eur. J. Radiol*. 2013. V. 82 (11). P. 1892–1898.
95. Giusti M. Is there a real diagnostic impact of elastosonography and contrast-enhanced ultrasonography in the management of thyroid nodules? / M. Giusti, D. Orlandi, G. Melle [et al.] // *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2013. V. 14 (3). P. 195–206.
96. Jiang J. Contrast-enhanced sonography of thyroid nodules / J. Jiang, L. Huang, H. Zhang [et al.] // *J. Clin. Ultrasound*. 2015. V. 43 (3). P. 153–156.
97. Chen M. Shear wave elastography and contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of thyroid malignant nodules / M. Chen, K.Q. Zhan, Y.F. Xu [et al.] // *Molecular and Clinical Oncology*. 2016. V. 5(6). P. 724–730.
98. Zhang Y. The value of peripheral enhancement pattern for diagnosing thyroid cancer using contrast-enhanced ultrasound / Y. Zhang, M. Zhang, Y. Luo [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. 2018. E. 1625958.
99. Horvath E. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management / E. Horvath, S. Majilis, R. Rossi [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009. V. 94 (5). P.1748–1751.
100. Tessler F.N. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee / F.N. Tessler, W.D. Middleton, E.G. Grant [et al.] // *J Am. Coll. Radiol*. 2017. V. 14 (5). P. 587–595.

101. Зубов А.Д. THIRADS: ультразвуковая классификация узлов щитовидной железы / А.Д. Зубов, Ю.Э. Чирков, С.И. Чередниченко [и др.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2010. № 2. С. 33–40.
102. Moifo B. Reliability of thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) classification in differentiating benign from malignant thyroid nodules / B. Moifo, E.O.Takoeta, J. Tambe [et al.] // Open J. Radiol. 2013. V. 3 (3). P. 103–107.
103. Seo H. Ultrasound-based risk stratification for malignancy in thyroid nodules: a four-tier categorization system / H. Seo, D.G. Na, J.H. Kim [et al.] // J. Eur. Radiol. 2015. No 25. P. 2153–2162.
104. Ulisse S. Thyroid imaging reporting and data system score combined with the new Italian classification for thyroid cytology improves the clinical management of indeterminate nodules / S. Ulisse, D. Bosco, F. Nardi [et al.] // Int. J. Surg. 2017. E. 9692304.
105. Owens P.W. Differentiated thyroid cancer: how do current practice guidelines affect management? / P.W. Owens, T.P. McVeigh, E.J. Fahey [et al.] // European Thyroid Journal. 2017. V. 7 (6). P. 319–326.
106. Wang F. Does shear-wave elastography provide additional value in the evaluation of thyroid nodules that are suspicious for malignancy? / F. Wang, C. Chang, Y. Gao [et al.] // Journal of ultrasound in medicine. 2016. V. 35 (11). P. 2397–2404.
107. Kwak J.Y. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk / J.Y. Kwak, K.H. Han, J.H. Yoon [et al.] // Radiology. 2011. V. 260 (3). P. 892–899.
108. Zhang Y. Usefulness of combined use of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for the differentiation of benign from malignant lesions of thyroid nodules / Y. Zhang, P. Zhou, S.M. Tian [et al.] // Eur. Radiol. 2017. V. 27. P.1527–1536.
109. Peng Q. Sonographic characteristics of papillary thyroid carcinoma with coexistent hashimoto's thyroiditis: conventional ultrasound, Acoustic Radiation Force Impulse imaging and contrast-enhanced ultrasound / Q. Peng, C. Niu, M. Zhang [et al.] // Ultrasound in Medicine & Biology. 2018. V. 45 (2). P. 471–480.
110. Chng C.L. Diagnostic performance of ATA, BTA and TIRADS sonographic patterns in the prediction of malignancy in histologically proven thyroid nodules / C.L. Chng, H.C. Tan, C. Too [et al.] // Singapore Medical Journal. 2018. V. 59 (11). P. 578–583.
111. Тимофеева Л.А. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением классификации TI-RADS в определении диагностической тактики при

- тиреоидных узловых образованиях / Л.А. Тимофеева, А.Н. Сенча [и др.] // Практическая медицина. 2018. Т. 1 (112). С.134–139.
- 112.** Xu Y. Clinical diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for benign and malignant thyroid tumors / Y. Xu, X. Qi, X. Zhao [et al.] // *Medicine*. 2019. V. 98 (4). E 14051.
- 113.** Фисенко Е.П. К вопросу о классификации TI-RADS и стратификации признаков рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования / Е.П. Фисенко, Ю.П. Сыч, Н.Н. Ветшева [и др.] // *Медицинская визуализация*. 2017. № 5. С.29–38.
- 114.** Wolinski K. Comparison of diagnostic yield of core-needle and fine-needle aspiration biopsies of thyroid lesions: Systematic review and meta-analysis / K. Wolinski, A. Strangierski, M. Ruchala [et al.] // *Eur Radiol*. 2017. No 27. P.431–436.
- 115.** Александров Ю.К. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы на основе системы ТИРАДС / Ю.К. Александров, А.М. Шулутко [и др.] // *Московский хирургический журнал*. 2015. Т. 3 (43). С. 24–26.
- 116.** Сенча А. Н., Патрунов Ю. Н., Могутов М. С., Пеняева Э. И., Кашманова А. В. Рак щитовидной железы: классификация US THI-RADS, ультразвуковая качественная и количественная эластография, контрастный ультразвук // *Сборник научных трудов Невского радиологического форума-2015*. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2015. С. 605–8.
- 117.** Тухбатуллин М.Г. Современные ультразвуковые технологии в клинической практике / М.Г. Тухбатуллин, И. М. Алиева [и др.] // *Практическая медицина*. 2012. № 5 (60). С. 30–34.
- 118.** Энциклопедический словарь лучевой диагностики (англо-русский) / Под общ. ред. Л.С. Кокова и Л.Д. Линденбратена. М.: Российская Академия Наук, 2006. 1012 с. С. 213.
- 119.** Вагапова Г.Р. Допплерография в диагностике аутоимунного тиреоидита / Г.Р. Вагапова, И.М. Михайлов, Ф.Т. Хамзина [и др.] // *Ультразвуковая и функциональная*. 2006. № 3. С. 77–84.
- 120.** Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реал Тайм, 2007. 416 с.
- 121.** Абдулхалимова М.М. Использование ЦДК в комплексной ультразвуковой диагностике узловых образований щитовидной железы / М.М. Абдулхалимова, В.В. Митьков, В.О. Боядаренко [и др.] // *Ультразвуковая диагностика*. 1999. № 1. С. 74–77.
- 122.** Foschini M.P. Three-dimensional reconstruction of vessel distribution in benign and malignant lesions of thyroid / M.P. Foschini, M. Papotti, A. Parmeggiani [et al.] // *Virchows. Arch*. 2004. V. 445 (2). P. 189–198.

- 123.** Giorgadze T.A. Lymphatic and blood vessel density in the follicular patterned lesions of thyroid / T.A. Giorgadze, Z.W. Baloch, T. Pasha [et al.] // *Mod. Pathol.* 2005. V. 18 (11). P. 1424–1431.
- 124.** Miyakawa M. Diagnosis of thyroid follicular carcinoma by the vascular pattern and velocimetric parameters using high resolution pulsed and power Doppler ultrasonography / M. Miyakawa, N. Onoda, M. Etoh [et al.] // *Endocr. J.* 2005. V. 52 (2). P. 207–212.
- 125.** Foschini M.P. Comparison between echo-color Doppler sonography features and angioarchitecture of thyroid nodules / M.P. Foschini, M. Ragazzi, A.L. Parmeggiani [et al.] // *Int. J. Surg. Pathol.* 2007. V. 15 (2). P.135–142.
- 126.** Tamsel S. Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules / S. Tamsel, G. Demirpolat, M. Erdogan [et al.] // *Clin. Radiol.* 2007. V. 62 (3). P.245–251.
- 127.** Bakhshae M. Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy risk in thyroid nodules / M. Bakhshae, Y. Davoudi, M. Mehrabi [et al.] // *Laryngoscope.* 2008. V. 118 (12). P. 2182–2186.
- 128.** Algin O. Role of duplex power Doppler ultrasound in differentiation between malignant and benign thyroid nodules / O. Algin, E. Algin, G. Gokalp [et al.] // *Korean J. Radiol.* 2010. V. 11 (6). P.594–602.
- 129.** Choi Y-J. Clinical and ultrasound features of cytology diagnosed follicular neoplasm / Y-J. Choi, J.S. Yun, D.H. Kim [et al.] // *Endocr. J.* 2009. V. 56 (3). P. 383–389.
- 130.** Moon H.J. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? / H.J. Moon, J-Y Kwak, M-J Kim [et al.] // *Radiology.* 2010. V. 255 (1). P.260–269.
- 131.** Сенча А.Н. Соноэластография и новейшие технологии ультразвукового исследования рака щитовидной железы / А.Н. Сенча, М.С. Могутов, Е.Д. Сергеева [и др.] // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2010. № 3. С. 11.
- 132.** Vorländer C. Real-time ultrasound elastography – a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules / C. Vorländer, J. Wolff, S. Saalabian [et al.] // *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2010. V. 395 (7). P. 865–871.
- 133.** Veer V. The role of elastography in evaluating thyroid nodules: a literature review and meta-analysis / V. Veer, S. Puttagunta [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2015. V. 272 (8). P. 1845–1855.
- 134.** Azizi G. Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: a prospective study / G. Azizi, J. Keller, M. Lewis [et al.] // *Thyroid.* 2013. V. 23 (6). P. 734–740.

135. Rubaltelli L. The role of sonoelastography in the differential diagnosis of neck nodules / L. Rubaltelli, R. Stramare, A. Tregnaghi [et al.] // *Journal of Ultrasound*. 2009. V. 12 (3). P. 93–100.
136. Lyshchik A. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography / A. Lyshchik, T. Higashi, R. Asato [et al.] // *Radiology*. 2005. V. 237 (1). P. 202–211.
137. Ferrari F.S. Ultrasound examination using contrast agent and elastosonography in the evaluation of single thyroid nodules: preliminary results / F.S. Ferrari, A. Megliola, A. Scorzelli [et al.] // *J. Ultrasound*. 2008. V. 11 (2). P. 47–54.
138. Tranquart F. Elastosonography of thyroid lesions / F. Tranquart, A. Bleuzen, P. Pierre-Renoult [et al.] // *J. Radiol*. 2008. V. 89 (Pt 1). P. 35–39.
139. Gietka-Czernel M. Real-time ultrasound elastography – a new tool for diagnosing thyroid nodules / M. Gietka-Czernel, M. Kochman, K. Bujalska [et al.] // *Endokrynol. Pol*. 2010. V. 61 (6). P. 652–657.
140. Kagoya R. Utility of elastography for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules / R. Kagoya, H. Monobe, H. Tojima [et al.] // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010. V. 143 (2). P. 230–234.
141. Wang Y. Differential diagnosis of small single solid thyroid nodules using real-time ultrasound elastography / Y. Wang, H.J. Dan, H-Y. Dan [et al.] // *Int. Med. Res*. 2010. V. 38 (2). P. 466–472.
142. Bhatia K.S. Cystic change in change in thyroid nodules: A confounding factor for real-time qualitative thyroid ultrasound elastography / K.S. Bhatia, D.P. Rasalkar, Y-P Lee [et al.] // *Clin. Radiol*. 2011. V. 66 (9). P. 799–807.
143. Sui X. Contrast-enhanced ultrasound and real-time elastography in the differential diagnosis of malignant and benign thyroid nodules / X. Sui, H-J. Liu, H-L. Jia [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. 2016. V. 12 (2). P. 783–791.
144. Катрич А.Н. Оценка эффективности компрессионной эластографии в диагностике рака щитовидной железы / А.Н. Катрич, А.В. Охотина, А.А. Квасова [и др.] // *Инновационная медицина Кубани*. 2017. № 1. С.17–22.
145. Kyriakidou G. Comparison of strain elastography, point shear wave elastography using acoustic radiation force impulse imaging and 2D-shear wave elastography for the differentiation of thyroid nodules / G. Kyriakidou, M. Friedrich-Rust, D. Bon [et al.] // *PLoS One*. 2018. V. 13 (9). P. e0204095.
146. Борсуков А.В. Эластография сдвиговой волны: анализ клинических примеров / А.В. Борсуков, В.Г. Андреев, Т.Д. Гельт [и др.]; под ред. А.В. Борсукова. Смоленск: изд-во «Смоленская городская типография», 2017. 374 с.

147. Sun J. Real-time ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis / J. Sun, J. Cai, X. Wang [et al.] // *J. Ultrasound Med.* 2014. V. 33 (3). P. 495–502.
148. Ghajarzadeh M. Diagnostic accuracy of sonoelastography in detecting malignant thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis/ M. Ghajarzadeh, F. Sodagari, M. Shakiba [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* 2014. V. 202 (4). P. 379–389.
149. Cosgrove D. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part 4 / D. Cosgrove, R. Barr, J. Bojunga [et al.] // *Thyroid.* 2017. V. 43 (1). P. 4–26.
150. Ding J. Quantitative measurement for thyroid cancer characterization based on elastography / J. Ding, H. Cheng, C. Ning [et al.] // *J. Ultrasound Med.* 2011. V. 30 (9). P. 1259–1266.
151. Cantisani V. Q-elastosonography of solid thyroid nodules: assessment of diagnostic efficacy and interobserver variability in a large patient cohort / V. Cantisani, H. Grazhdani, P. Ricci [et al.] // *Eur. Radiol.* 2014. V. 24 (1). P. 143–150.
152. Борсуков А.В. Комментарии и осуждение Всемирных рекомендации 2015 года по эластографии щитовидной железы // *Эндокринная хирургия.* 2017. Т. 11 (2). С. 6–69.
153. Xing P. Differentiation of benign from malignant thyroid lesions – calculation of the strain ratio on thyroid sonoelastography / P. Xing, L. Wu, C. Zhang [et al.] // *J. Ultrasound Med.* 2011. V. 30 (5). P. 663–669.
154. Giusti M. The use of semiquantitative ultrasound elastosonography in combination with conventional ultrasonography and contrast-enhanced ultrasonography in the assessment of malignancy risk of thyroid nodules with indeterminate cytology / M. Giusti, C. Campomenosi, S. Gay [et al.] // *Thyroid Res.* 2014. V. 7 (1). P. 9.
155. Бедерина Е.Л. Диагностическая значимость соноэластографии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы / Е.Л. Бедерина, Н.Ю. Орлинская, В.А. Коновалов [и др.] // *Соврем. технол. мед.* 2014. № 1. С. 43–46.
156. Huang Y. Quantitative research on supersonic shear imaging in diagnosis of thyroid nodules by elastography / Y. Huang, Z.I Wang. , W.B. Wan [et al.] // *Chin. J. Med. Ultrasound.* 2011. V. 8 (11). P. 1282–1288.
157. Bhatia K.S. Shear wave elastography of thyroid nodules in routine clinical practice: preliminary observations and utility for detecting malignancy / K.S. Bhatia, C.S Tong, C.C. Cho [et al.] // *Eur. Radiol.* 2012. V. 22 (11). P. 2397–2406.

- 158.** Bojunga J. Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules / J. Bojunga, N. Dauth, C. Berner [et al.] // PLoS One. 2012. V.7 (8). E 42735.
- 159.** Zhang Y-F. Virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse: a new ultrasound elastic imaging in the diagnosis of thyroid nodules / Y-F. Zhang, H.X. Xu, Y. He [et al.] // PLoS One. 2012. V. 7 (11). E 49094.
- 160.** Wang T. Quantitative assessment of real-time shear wave elastography imaging in differentiating benign and malignant thyroid nodules / T. Wang, Y-X. Zhang, Y-Q. Feng [et al.] // Chin. J. Med. Imaging. 2012. V. 20 (5). P. 684–687.
- 161.** Hou X-J. The application of virtual touch tissue quantification (VTQ) in diagnosis of thyroid lesions: a preliminary study / X-J. Hou, A.X. Sun, X-L. Zhou [et al.] // Eur. J. Radiol. 2013. V. 82 (5). P. 797–801.
- 162.** Zhang F-J. The value of virtual touch tissue image (VTI) and virtual touch tissue quantification (VTQ) in the differential diagnosis of thyroid nodules / F-J. Zhang, R.L. Han, X-M Zhao [et al.] // Eur. J. Radiol. 2014. V. 83 (11). P. 2033–2040.
- 163.** Liang X-N. Binary logistic regression analysis of solid thyroid nodules imaged by high-frequency ultrasonography, acoustic radiation force impulse, and contrast-enhanced ultrasonography / X-N. Liang, R-J. Guo, S. Li [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014. V. 18 (23). P. 3601.
- 164.** Паршин В.С. Эластография сдвиговой волны в дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной природы узловых образований щитовидной железы / В.С. Паршин, Г.П. Тарасова, Е.С. Павлинова [и др.] // Радиация и риск. 2014. Т. 23 (2). С. 74.
- 165.** Liu B. Two dimensional shear wave elastography as promising diagnostic tool for predicting malignant thyroid nodules: a prospective singlecentre experience/ B. Liu, J. Liang, Y. Zheng [et al.] // Eur Radiol. 2014. V. 25 (3). P. 624–634.
- 166.** Xu J-M. Conventional US, elasticity imaging, acoustic radiation force impulse imaging for prediction of malignancy in thyroid nodules / J-M. Xu, X-H. Xu, H-X. Xu [et al.] // Radiology. 2014. V. 272 (2). P. 577–586.
- 167.** Samir A.E. Shear-wave elastography for the preoperative risk stratification of follicular-patterned lesions of the thyroid: diagnostic accuracy and optimal measurement plane / A.E. Samir, M. Dhyani, A. Anvari [et al.] // Radiology. 2015. V. 277 (2). P. 565–73.
- 168.** Zhang B. Shear wave elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules / B. Zhang, X. Ma, N. Wu [et al.] // Journal of Ultrasound in Medicine. 2013. V. 32 (12). P. 2163–2169.

- 169.** Zhan J. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for differentiation of benign and malignant thyroid nodules-A meta-analysis / J. Zhan, J-M. Jin, X-H. Diao [et al.] // *European journal of radiology*. 2015. V. 84 (11). P. 2181–2186.
- 170.** Liu B.J. Quantitative Shear Wave velocity measurement on acoustic radiation force impulse elastography for differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis / B.J. Liu, D.D. Li, H-X. Xu [et al.] // *Ultrasound in medicine & biology*. 2015. V. 41 (12). P. 3035–3043.
- 171.** Chang N. The preciseness in diagnosing thyroid malignant nodules using Shear-Wave Elastography / N. Chang, X. Zhang, W. Wan [et al.] // *Medical Science Monitor*. 2018. V. 24. P. 671–677.
- 172.** Dong F-J. Acoustic Radiation Force Impulse imaging for detecting thyroid nodules: a systematic review and pooled meta-analysis / F-J. Dong, M. Li, Y. Jiao [et al.] // *Medical ultrasonography*. 2015. V. 17 (2). P. 192–199.
- 173.** Weskott H.-P. Contrast-enhanced ultrasound. Bremen: UNI-MED, 2014. 284 p.
- 174.** Kawauchi A. Contrast echo imaging on the breast and thyroid cancers / A. Kawauchi, Y. Hashimoto, K. Kamiya [et al.] // *Nihon. Rinsho*. 1998. V. 56 (4). – P. 1049–1054.
- 175.** Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности // *REJR*. 2012. № 2 (1). С. 20–28.
- 176.** Eisenbrey J.R. Contrast-enhanced ultrasound for molecular imaging of angiogenesis / J.R. Eisenbrey, F. Forsberg [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2010. V. 37 (1). P. 138–146.
- 177.** Piscaglia F. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations / F. Piscaglia, L. Bolondi [et al.] // *Ultrasound Med. Biol*. 2006. V. 32 (9). P. 1369–1375.
- 178.** Jakobsen J.A. Safety of ultrasound contrast agents / J.A. Jakobsen, R. Oyen, H.S. Thomsen [et al.] // *Eur. Radiol*. 2005. V. 15 (5). P. 941–945.
- 179.** Феоктистова Е.В. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением у детей – возможности применения в онкологической практике / Е.В. Феоктистова, Л.А. Белякова, С.Р. Варфоломеева [и др.] // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2016. № 5. С. 22–32.
- 180.** Dietrich C. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) / C. Dietrich, M. Averkiou, M. Nielsen [et al.] // *Ultrasound International Open*. 2018. V. 04 (01). E2– E15.
- 181.** Sidhu P.S. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) / P.S. Sidhu, V. Cantisani, C.F. Dietrich [et al.] // *Ultraschall Med*. 2018. No 39 (2). P. 2–44.

- 182.** Yu D. Contrast-enhanced ultrasound for differentiation of benign and malignant thyroid lesions: meta-analysis // D. Yu, Y. Han, T. Chen [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014. V. 151 (6). P. 909–915.
- 183.** Sun B. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the identification of thyroid nodules: a meta-analysis / B. Sun, L. Lang, X. Zhu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. V. 8 (8). P. 12882–12889.
- 184.** Jiang J. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in thyroid nodules with calcification / J. Jiang, X. Shang, H. Wang [et al.] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2015. No 31. P. 138–144.
- 185.** Сенча А.Н. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов / А.Н. Сенча, М.С. Могутов, Ю.Н. Патрунов [и др.]. М.: Видар-М, 2015. 144 с.
- 186.** Pan J. Clinical value of combined contrast-enhanced ultrasonography with core-needle biopsy in diagnosis of thyroid nodules / J. Pan, W. Qin, B. Deng [et al.] // *岭南现代临床外科杂志*. 2013. V. 13 (05). P. 424–426.
- 187.** Schleder S. Preoperative differentiation of thyroid adenomas and thyroid carcinomas using high resolution contrast-enhanced ultrasound (CEUS) / S. Schleder, M. Janke, A. Agha [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2015. V. 61 (1). P. 13–22.
- 188.** Li F. Clinical value of elasticity imaging and contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma / F. Li, J. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Oncol. Lett.* 2015. V. 10 (3). P.1371–1377.
- 189.** Prieditis P. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound evaluation of malignant and benign solitary thyroid nodules. Proceedings of the Latvian academy of sciences. Section B / P. Prieditis, M. Radzina, I. Strumfa [et al.] // *Thyroid*. 2016. V. 70 (1). P.1–6.
- 190.** Tian Q. Significance of contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of thyroid nodules / Q. Tian, H. Zhu, H. Li [et al.] // *Medicine*. 2018. V. 97 (40). E 12688.
- 191.** Hong Y-R. Conventional US, elastography, and contrast enhanced US features of papillary thyroid microcarcinoma predict central compartment lymph node metastases / Y-R. Hong, C-X. Yan, G-Q. Mo [et al.] // *Sci. Rep.* 2015. V. 13 (5). P. 7748.
- 192.** Liu W. Superb microvascular imaging compared with contrast-enhanced ultrasound for assessing laser ablation treatment of benign thyroid nodules / W. Liu, P. Zhou, Y. Zhao [et al.] // *BioMed Research International*. 2018. P. 1–8.

- 193.** Wang L. Ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation for cervical lymph node metastasis from thyroid carcinoma / L. Wang, M. Ge, D. Xu [et al.] // *J. Cancer Res. Ther.* 2014. V. 10. P. 144–149.
- 194.** Zhang B. Utility of contrast-enhanced ultrasound for evaluation of thyroid nodules / B. Zhang, Y-X. Jiang, J.B. Liu [et al.] // *Thyroid.* 2010. V. 20 (1). P.51–57.
- 195.** Gong H. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasonography in differentiating benign thyroid nodules from malignant / H. Gong, C. Li, X. Ye [et al.] // *Jiangsu Medical Journal.* 2014. V. 18. P. 2126–2128.
- 196.** Greis C. Quantitative evaluation of microvascular blood flow by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) // *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011. V. 49 (1-4). P. 137–149.
- 197.** Gauthier T.P. Perfusion quantification using dynamic contrast-enhanced ultrasound: The impact of dynamic range and gain on time–intensity curves / T.P. Gauthier, M.A. Averkiou, E.L.S. Leen [et al.] // *Ultrasonics.* 2011. V. 51 (1). P. 102–106.
- 198.** Wendl C.M. Contrast-enhanced ultrasound with perfusion analysis for the identification of malignant and benign tumours of the thyroid gland / C.M. Wendl, M. Janker, W. Jung [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2015. V. 63 (2). P. 113–121.
- 199.** Gu F. Value of time-intensity curve analysis of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of thyroid nodules / F. Gu, L. Han, X. Yang [et al.] // *Eur. J. Radiol.* 2018. V. 105. P. 182–187.
- 200.** Molinari F. Characterization of single thyroid nodules by contrast-enhanced 3-D ultrasound / F. Molinari, A. Mantovani, M. Deandrea [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* 2014. V. 36 (10). P. 1616–1625.
- 201.** Caresio C. Quantitative analysis of thyroid tumors vascularity: A comparison between 3-D contrast-enhanced ultrasound and 3-D Power Doppler on benign and malignant thyroid nodules / C. Caresio, M. Caballo, M. Deandrea [et al.] // *Med. Phys.* 2018. V. 45 (7). P. 3173–3184.
- 202.** Bartolotta T.V. Qualitative and quantitative evaluation of solitary thyroid nodules with contrast-enhanced ultrasound: initial results / T.V. Bartolotta, M. Midiri, M. Galia [et al.] // *Eur. Radiol.* 2006. V. 16 (10). P. 2234–2241.
- 203.** Соколова Е.И. Формирование показаний для тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии при субсантиметровых узлах щитовидной железы / Е.И. Соколова, Е.Д. Сергеева, Ю.К. Александров [и др.] // *Практическая медицина.* 2013. № 2 (67). С. 88–90.
- 204.** Черников Р.А. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (диагностические возможности, технические аспекты и анализ результатов применения

- метода) / Р.А. Черников, С.Л. Воробьев, И.В. Слепцов [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. Т. 9 (4). С. 31–38.
- 205.** Duek S.D. The role of fine-needle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules / S.D. Duek, D. Goldenberg, S. Linn [et al.] // Surg. Today. 2002. V. 32 (10). P. 857–861.
- 206.** Bongiovanni M. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis / M. Bongiovanni, A. Spitale, W.C. Faquin [et al.] // Acta Cytol. 2012. V. 56 (14). P. 333–339.
- 207.** Wesola M. BETHESDA system in the evaluation of thyroid nodules: review / M. Wesola, M. Jelen [et al.] // Clin. Exp. Med. 2017. V. 26 (1). P. 177–182.
- 208.** Семкина Г.В. Сравнительный анализ цитологических заключений и диагностических категорий независимых цитологов / Г.В. Семкина, А.Ю. Абросимов, Ф.М. Абдулхабирова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. № 3. С. 29–34.
- 209.** Пастернак И.А. Классификационные и диагностические аспекты патологии щитовидной железы на современном этапе (обзор литературы) / И.А. Пастернак, Е.Л. Казачков, А.Е. Пастернак [и др.] // Сиб. мед. журн. 2020. № 1. С.108–115.
- 210.** Misiakov E.P. Cytopathologic diagnosis of fine needle aspiration biopsies of thyroid nodules / E.P. Misiakov, N. Margari, C. Meristoudis [et al.] // World J. Clin. Cases. 2016. V. 4 (2). P. 38–48.
- 211.** Смирнова В.А. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы / В.А. Смирнова, Г.В. Семкина, Н.М. Платонова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. № 2 (11). С. 11–24.
- 212.** Barmin R.A. Air-Filled Bubbles Stabilized by Gold Nanoparticle/Photodynamic Dye Hybrid Structures for Theranostics / R.A. Barmin, P.G. Rudakovskaya, O.I. Gusliakova [et al.] // Nanomaterials (Basel). 2021. V. 11 (2). P. 415.
- 213.** Xu J. Application of ultrasonic shear wave elastography and contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of patients with benign and malignant thyroid lesions / J. Xu, P. Wang, W. Yue [et al.] // Gland Surg. 2020. V. 9 (6). P. 2136–2143.